

Aus der Kinderchirurgischen Abteilung des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Waldschmidt

**MORPHOLOGISCHE UND
HISTOCHEMISCHE BEFUNDE BEI
KINDERN MIT ERKRANKUNGEN
AUS DEM FORMENKREIS DES
MORBUS HIRSCHSPRUNG**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara Negri
aus Berlin

1984

Aus der Kinderchirurgischen Abteilung des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr.med. Jürgen Waldschmidt

Morphologische und histochemische
Befunde bei Kindern mit Erkrankungen
aus dem Formenkreis des
Morbus Hirschsprung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Barbara NEGRI
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. J. Waldschmidt

Korreferent: Prof. Dr. S. Blümcke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2. März 1984

Seite	Inhalt	Seite
1	Einleitung	1
2	1.1. Aufgabenstellung	2
3	1.2. Zielsetzung	3
4	1.3. Methodik	4
5	1.4. Ergebnisse	5
6	1.5. Diskussion	6
7	1.6. Zusammenfassung	7
8	1.7. Literaturverzeichnis	8
9	1.8. Anhang	9
10	1.9. Glossar	10
11	1.10. Index	11
12	1.11. Bibliographie	12
13	1.12. Abbildungen	13
14	1.13. Tabellen	14
15	1.14. Formeln	15
16	1.15. Zeichnungen	16
17	1.16. Skizzen	17
18	1.17. Diagramme	18
19	1.18. Fotografien	19
20	1.19. Videos	20
21	1.20. Audios	21
22	1.21. Interviews	22
23	1.22. Beobachtungen	23
24	1.23. Experimente	24
25	1.24. Simulationen	25
26	1.25. Modellierungen	26
27	1.26. Berechnungen	27
28	1.27. Messungen	28
29	1.28. Analysen	29
30	1.29. Interpretationen	30
31	1.30. Schlussfolgerungen	31
32	1.31. Empfehlungen	32
33	1.32. Ausblick	33
34	1.33. Fazit	34
35	1.34. Danksagung	35
36	1.35. Impressum	36
37	1.36. Kontakt	37
38	1.37. Copyright	38
39	1.38. Haftung	39
40	1.39. Disclaimer	40
41	1.40. Sonstiges	41
42	1.41. Anmerkungen	42
43	1.42. Ergänzungen	43
44	1.43. Nachtrag	44
45	1.44. Aktualisierung	45
46	1.45. Versionen	46
47	1.46. Historie	47
48	1.47. Änderungen	48
49	1.48. Updates	49
50	1.49. Patches	50
51	1.50. Releases	51
52	1.51. Versionen	52
53	1.52. Historie	53
54	1.53. Änderungen	54
55	1.54. Updates	55
56	1.55. Patches	56
57	1.56. Releases	57
58	1.57. Versionen	58
59	1.58. Historie	59
60	1.59. Änderungen	60
61	1.60. Updates	61
62	1.61. Patches	62
63	1.62. Releases	63
64	1.63. Versionen	64
65	1.64. Historie	65
66	1.65. Änderungen	66
67	1.66. Updates	67
68	1.67. Patches	68
69	1.68. Releases	69
70	1.69. Versionen	70
71	1.70. Historie	71
72	1.71. Änderungen	72
73	1.72. Updates	73
74	1.73. Patches	74
75	1.74. Releases	75
76	1.75. Versionen	76
77	1.76. Historie	77
78	1.77. Änderungen	78
79	1.78. Updates	79
80	1.79. Patches	80
81	1.80. Releases	81
82	1.81. Versionen	82
83	1.82. Historie	83
84	1.83. Änderungen	84
85	1.84. Updates	85
86	1.85. Patches	86
87	1.86. Releases	87
88	1.87. Versionen	88
89	1.88. Historie	89
90	1.89. Änderungen	90
91	1.90. Updates	91
92	1.91. Patches	92
93	1.92. Releases	93
94	1.93. Versionen	94
95	1.94. Historie	95
96	1.95. Änderungen	96
97	1.96. Updates	97
98	1.97. Patches	98
99	1.98. Releases	99
100	1.99. Versionen	100
101	1.100. Historie	101
102	1.101. Änderungen	102
103	1.102. Updates	103
104	1.103. Patches	104
105	1.104. Releases	105
106	1.105. Versionen	106
107	1.106. Historie	107
108	1.107. Änderungen	108
109	1.108. Updates	109
110	1.109. Patches	110
111	1.110. Releases	111
112	1.111. Versionen	112
113	1.112. Historie	113
114	1.113. Änderungen	114
115	1.114. Updates	115
116	1.115. Patches	116
117	1.116. Releases	117
118	1.117. Versionen	118
119	1.118. Historie	119
120	1.119. Änderungen	120
121	1.120. Updates	121
122	1.121. Patches	122
123	1.122. Releases	123
124	1.123. Versionen	124
125	1.124. Historie	125
126	1.125. Änderungen	126
127	1.126. Updates	127
128	1.127. Patches	128
129	1.128. Releases	129
130	1.129. Versionen	130
131	1.130. Historie	131
132	1.131. Änderungen	132
133	1.132. Updates	133
134	1.133. Patches	134
135	1.134. Releases	135
136	1.135. Versionen	136
137	1.136. Historie	137
138	1.137. Änderungen	138
139	1.138. Updates	139
140	1.139. Patches	140
141	1.140. Releases	141
142	1.141. Versionen	142
143	1.142. Historie	143
144	1.143. Änderungen	144
145	1.144. Updates	145
146	1.145. Patches	146
147	1.146. Releases	147
148	1.147. Versionen	148
149	1.148. Historie	149
150	1.149. Änderungen	150
151	1.150. Updates	151
152	1.151. Patches	152
153	1.152. Releases	153
154	1.153. Versionen	154
155	1.154. Historie	155
156	1.155. Änderungen	156
157	1.156. Updates	157
158	1.157. Patches	158
159	1.158. Releases	159
160	1.159. Versionen	160
161	1.160. Historie	161
162	1.161. Änderungen	162
163	1.162. Updates	163
164	1.163. Patches	164
165	1.164. Releases	165
166	1.165. Versionen	166
167	1.166. Historie	167
168	1.167. Änderungen	168
169	1.168. Updates	169
170	1.169. Patches	170
171	1.170. Releases	171
172	1.171. Versionen	172
173	1.172. Historie	173
174	1.173. Änderungen	174
175	1.174. Updates	175
176	1.175. Patches	176
177	1.176. Releases	177
178	1.177. Versionen	178
179	1.178. Historie	179
180	1.179. Änderungen	180
181	1.180. Updates	181
182	1.181. Patches	182
183	1.182. Releases	183
184	1.183. Versionen	184
185	1.184. Historie	185
186	1.185. Änderungen	186
187	1.186. Updates	187
188	1.187. Patches	188
189	1.188. Releases	189
190	1.189. Versionen	190
191	1.190. Historie	191
192	1.191. Änderungen	192
193	1.192. Updates	193
194	1.193. Patches	194
195	1.194. Releases	195
196	1.195. Versionen	196
197	1.196. Historie	197
198	1.197. Änderungen	198
199	1.198. Updates	199
200	1.199. Patches	200
201	1.200. Releases	201
202	1.201. Versionen	202
203	1.202. Historie	203
204	1.203. Änderungen	204
205	1.204. Updates	205
206	1.205. Patches	206
207	1.206. Releases	207
208	1.207. Versionen	208
209	1.208. Historie	209
210	1.209. Änderungen	210
211	1.210. Updates	211
212	1.211. Patches	212
213	1.212. Releases	213
214	1.213. Versionen	214
215	1.214. Historie	215
216	1.215. Änderungen	216
217	1.216. Updates	217
218	1.217. Patches	218
219	1.218. Releases	219
220	1.219. Versionen	220
221	1.220. Historie	221
222	1.221. Änderungen	222
223	1.222. Updates	223
224	1.223. Patches	224
225	1.224. Releases	225
226	1.225. Versionen	226
227	1.226. Historie	227
228	1.227. Änderungen	228
229	1.228. Updates	229
230	1.229. Patches	230
231	1.230. Releases	231
232	1.231. Versionen	232
233	1.232. Historie	233
234	1.233. Änderungen	234
235	1.234. Updates	235
236	1.235. Patches	236
237	1.236. Releases	237
238	1.237. Versionen	238
239	1.238. Historie	239
240	1.239. Änderungen	240
241	1.240. Updates	241
242	1.241. Patches	242
243	1.242. Releases	243
244	1.243. Versionen	244
245	1.244. Historie	245
246	1.245. Änderungen	246
247	1.246. Updates	247
248	1.247. Patches	248
249	1.248. Releases	249
250	1.249. Versionen	250
251	1.250. Historie	251
252	1.251. Änderungen	252
253	1.252. Updates	253
254	1.253. Patches	254
255	1.254. Releases	255
256	1.255. Versionen	256
257	1.256. Historie	257
258	1.257. Änderungen	258
259	1.258. Updates	259
260	1.259. Patches	260
261	1.260. Releases	261
262	1.261. Versionen	262
263	1.262. Historie	263
264	1.263. Änderungen	264
265	1.264. Updates	265
266	1.265. Patches	266
267	1.266. Releases	267
268	1.267. Versionen	268
269	1.268. Historie	269
270	1.269. Änderungen	270
271	1.270. Updates	271
272	1.271. Patches	272
273	1.272. Releases	273
274	1.273. Versionen	274
275	1.274. Historie	275
276	1.275. Änderungen	276
277	1.276. Updates	277
278	1.277. Patches	278
279	1.278. Releases	279
280	1.279. Versionen	280
281	1.280. Historie	281
282	1.281. Änderungen	282
283	1.282. Updates	283
284	1.283. Patches	284
285	1.284. Releases	285
286	1.285. Versionen	286
287	1.286. Historie	287
288	1.287. Änderungen	288
289	1.288. Updates	289
290	1.289. Patches	290
291	1.290. Releases	291
292	1.291. Versionen	292
293	1.292. Historie	293
294	1.293. Änderungen	294
295	1.294. Updates	295
296	1.295. Patches	296
297	1.296. Releases	297
298	1.297. Versionen	298
299	1.298. Historie	299
300	1.299. Änderungen	300
301	1.300. Updates	301
302	1.301. Patches	302
303	1.302. Releases	303
304	1.303. Versionen	304
305	1.304. Historie	305
306	1.305. Änderungen	306
307	1.306. Updates	307
308	1.307. Patches	308
309	1.308. Releases	309
310	1.309. Versionen	310
311	1.310. Historie	311
312	1.311. Änderungen	312
313	1.312. Updates	313
314	1.313. Patches	314
315	1.314. Releases	315
316	1.315. Versionen	316
317	1.316. Historie	317
318	1.317. Änderungen	318
319	1.318. Updates	319
320	1.319. Patches	320
321	1.320. Releases	321
322	1.321. Versionen	322
323	1.322. Historie	323
324	1.323. Änderungen	324
325	1.324. Updates	325
326	1.325. Patches	326
327	1.326. Releases	327
328	1.327. Versionen	328
329	1.328. Historie	329
330	1.329. Änderungen	330
331	1.330. Updates	331
332	1.331. Patches	332
333	1.332. Releases	333
334	1.333. Versionen	334
335	1.334. Historie	335
336	1.335. Änderungen	336
337	1.336. Updates	337
338	1.337. Patches	338
339	1.338. Releases	339
340	1.339. Versionen	340
341	1.340. Historie	341
342	1.341. Änderungen	342
343	1.342. Updates	343
344	1.343. Patches	344
345	1.344. Releases	345
346	1.345. Versionen	346
347	1.346. Historie	347
348	1.347. Änderungen	348
349	1.348. Updates	349
350	1.349. Patches	350
351	1.350. Releases	351
352	1.351. Versionen	352
353	1.352. Historie	353
354	1.353. Änderungen	354
355	1.354. Updates	355
356	1.355. Patches	356
357	1.356. Releases	357
358	1.357. Versionen	358
359	1.358. Historie	359
360	1.359. Änderungen	360
361	1.360. Updates	361
362	1.361. Patches	362
363	1.362. Releases	363
364	1.363. Versionen	364
365	1.364. Historie	3

INHALT

	Seite
1. EINLEITUNG	7
2. PROBLEMATIK UND ZIELSETZUNG	8
3. BEGRIFFSBESTIMMUNG	9
3.1. Obstipation mit Ganglienzellschäden	9
3.1.1. Das aganglionäre Segment (Morbus Hirschsprung)	9
3.1.2. Das tiefe ultrakurze Segment (UKS)	9
3.1.3. Neuronale Colondysplasie	9
3.1.4. Hypoganglionose	10
3.1.5. Dysganglionose	10
3.1.6. Vaskuläre Hamartie	11
3.1.7. Small-left-colon-Syndrom	12
3.1.8. Morbus von Recklinghausen	12
3.2. Alimentäre Obstipation	14
3.3. Habituelle Obstipation	14
3.4. Psychogene Obstipation	15
3.5. Analsphincter-Achalasie	15
3.5.1. Muskuläre Achalasie	15
3.5.2. Neurogene Achalasie	16
3.5.3. Neurovegetative Achalasie	16
3.6. Andere anatomische Störungen	16
4. METHODIK	18
4.1. Morphologie und Histochemie	18
4.1.1. Biopsietechniken	18
4.1.2. Schnitte und Färbeprinzipien	19
4.1.2.1. Acetylcholinesterase- Reaktion	19
4.1.2.2. NADH-Färbung	19
4.2. Zusätzliche Untersuchungen	20
4.2.1. Anamnese	20

	Seite
4.2.2. Kostanamnese	21
4.2.3. Inspektion und digitale Untersuchung	21
4.2.4. Tonometrie	23
4.2.5. Rektoskopie mit Biopsie	24
4.2.6. Kolonkontrasteinlauf	24
4.2.7. Defäkogramm	25
4.3. Vorgehen bei der Diagnosestellung	27
5. ERGEBNISSE	28
5.1. Histologische Kriterien	28
5.1.1. Ganglienzellen und Nervenfasern	28
5.1.2. Andere histologische Kriterien	30
5.2. Untersuchtes Patientengut	31
5.3. Einteilung in histologische Gruppen	36
5.3.1. Gruppe 1	36
Normale Ganglienzellen ohne Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion (-Normalbefund-)	
5.3.2. Gruppe 2	44
Normale Ganglienzellen mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion	
5.3.3. Gruppe 3	50
Veränderte Ganglienzellen ohne Erhö- hung der Acetylcholinesterase-Reaktion	
5.3.4. Gruppe 4	57
Veränderte Ganglienzellen mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion	
5.3.5. Gruppe 5	68
Aganglionose ohne Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion	
5.3.6. Gruppe 6	73
Aganglionose mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion (-Morbus Hirschsprung-)	
5.3.7. Histologisch nicht beurteilbare Fälle	79

	Seite
6. DISKUSSION	81
6.1. Diskussion der Befunde	81
6.1.1. Bedeutung der histologischen Gruppen	81
6.1.1.1. Gruppe 1	81
6.1.1.2. Gruppe 2	82
6.1.1.3. Gruppe 3	83
6.1.1.4. Gruppe 4	85
6.1.1.5. Gruppe 5	87
6.1.1.6. Gruppe 6	88
6.1.2. Bedeutung der Faservermehrung	89
6.1.3. Bedeutung der anderen histologischen Kriterien	90
6.1.3.1. Lamina muscularis mucosae	90
6.1.3.2. Gefäße	91
6.1.3.3. Entzündungszellen	91
6.1.3.4. Bindegewebe	92
6.1.4. Korrelation der histologischen Ergebnisse mit den anderen Untersuchungsmethoden	93
6.2. Diskussion der Methodik	94
6.2.1. Art der Biopsieentnahme	94
6.2.2. Bedeutung der Biopsiehöhe	95
6.2.3. Schnelle Verarbeitung des Präparats	96
6.2.4. Färbefehler	97
6.2.5. Kontinuität des Untersuchers	98
7. ZUSAMMENFASSUNG	100
8. LITERATUR	102

1. E I N L E I T U N G

Unter einer chronischen Obstipation wird eine Defäkationshemmung trotz eines ausreichenden Substratangebotes für die Kotbildung verstanden. So kommt es zu einer Kotstauung im Dickdarm, die immer mit Beschwerden und einer Veränderung der Stuhlkonsistenz verbunden ist. Die Obstipation ist Folge einer funktionellen oder organischen Störung des Kontinenzmechanismus und zentrales Symptom für eine Vielzahl von anorektalen Erkrankungen im Kindesalter (43, 61). Die eindeutige Differenzierung dieser Krankheiten erfordert eine Reihe diagnostischer Methoden wie zum Beispiel Histologie, Histochemie, Elektromanometrie und röntgenologische Darstellung des Dickdarmes. Nur das Zusammenwirken dieser spezifischen Verfahren gestattet die eindeutige Diagnose einer chronischen Obstipation im Kindesalter.

2. PROBLEMATIK UND ZIELSETZUNG

Unter dem Oberbegriff des Morbus Hirschsprung verbirgt sich eine große Anzahl von Krankheiten mit dem Symptom der chronischen Obstipation im Kindesalter. Diese Krankheiten gehen mit Veränderungen der Morphologie und des Enzymverhaltens der Darmschleimhaut einher und sind nur durch die histologische Beurteilung von Biopsien oder Resektaten zu diagnostizieren. Es sind dies die echte Aganglionose, die Hypoganglionose, die Dysganglionose, die sogenannte Neuronale Colondysplasie und die Analsphinkter-Achalasie.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es,

1. die Treffsicherheit der morphologischen Untersuchung und Diskrepanzen zwischen histologischen und enzymhistochemischen Ergebnissen zu beurteilen,
2. die verschiedenen Erkrankungen aus dem Formenkreis des Morbus Hirschsprung histologisch und enzymhistochemisch zu charakterisieren und voneinander abzugrenzen,
3. die Wichtigkeit der histologischen und enzymhistochemischen Untersuchungsmethoden im Hinblick auf Diagnosestellung und Prognose der Erkrankung herauszuarbeiten, und
4. das Patientengut der Kinderchirurgischen Abteilung des Klinikums Steglitz von 1969 bis 1980 unter diesen Gesichtspunkten zu analysieren.

3. B E G R I F F S B E S T I M M U N G

3.1. OBSTIPATION BEI GANGLIENZELLSCHÄDEN

3.1.1. Das aganglionäre Segment

Das aganglionäre Segment ist die klassische Form des Megacolon congenitum (Morbus Hirschsprung). Bei ihr fehlen in einem unterschiedlich langen Dickdarmabschnitt die Ganglienzellen des Auerbach'schen und Meißner'schen Plexus. Daraus folgt ein Überwiegen der extramuralen parasymphathischen Innervation, was zu einer Dauerkontraktion der Ringmuskulatur und damit zu einem engen Darmsegment an dieser Stelle führt. Erst sekundär erfolgt die Dilatation des praestenotischen Dickdarmabschnittes.

3.1.2. Das tiefe ultrakurze Segment (UKS)

Das ultrakurze Segment (UKS) ist eine Sonderform des Morbus Hirschsprung. Sie betrifft nur das untere Drittel des Rektums und den Analkanal. Das sehr kurze aganglionäre Segment schließt sich unmittelbar an den Sphincter ani internus an, so daß statt des typischen Lumensprunges, wie er beim klassischen Morbus Hirschsprung zu finden ist, nur ein verlängerter Analkanal mit Dilatation des Rektums auffällt (43, 60, 78).

3.1.3. Die Neuronale Colondysplasie

Die Neuronale Colondysplasie ist ein Krankheitsbild mit der klinischen Symptomatik eines Morbus Hirschsprung, dem aber eine andere Morphologie zugrundeliegt. Im Gegensatz zum Morbus Hirschsprung, bei dem der Parasymphathicus betroffen ist, besteht eine

Aplasie oder Hypoplasie der sympathischen Innervation des Plexus myentericus. Das Krankheitsbild ist ferner charakterisiert durch eine Hyperplasie und morphologische Veränderung der Ganglienzellen des Plexus myentericus und/oder submucosus und eine mäßiggradige Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion. Folge ist eine pathologische Kolonmobilität mit spastischen Kontraktionen ohne propulsive Wellen. Fakultativ hinzutreten können eine Versprengung von Nervenzellen und glatter Muskulatur in die Lamina propria mucosae und eine Hypoplasie der Lamina muscularis mucosae (3, 30, 50, 64, 68, 85, 86, 89).

3.1.4. Die Hypoganglionose

Die Hypoganglionose ist ein Krankheitsbild, bei dem die Anzahl der Ganglienzellen im Plexus myentericus und submucosus stark vermindert ist. Die Acetylcholinesterase-Aktivität der parasympathischen Nervenfasern kann normal oder erhöht sein. Die geringe Zahl an Ganglienzellen reicht in der Regel nicht aus, eine normale Peristaltik zu erzeugen, so daß es klinisch zur chronischen Obstipation in unterschiedlichen Schweregraden kommt. Die Hypoganglionose kann als eigenständiges Krankheitsbild auftreten. Sie findet sich aber auch sehr häufig in Verbindung mit einem Morbus Hirschsprung in der proximalen Übergangszone zum aganglionären Segment. Schließlich kann sie auch erworben sein als Folge entzündlicher Darmerkrankungen, ischämischer Zustände und einer chronischen Koprostase (3, 78, 87).

3.1.5. Die Dysganglionose

Hiermit soll ein Krankheitsbild bezeichnet werden, das in dieser Form im medizinischen Schrifttum noch

nicht beschrieben worden ist. Wir differenzieren es damit im Gegensatz zu anderen Autoren (30) ausdrücklich von der Neuronalen Colondysplasie. Es weist die gleiche klinische Symptomatik auf wie die anderen Erkrankungen aus dem Formenkreis des Morbus Hirschsprung, verläuft allerdings meist weniger akut. Oft ist ein langer Darmabschnitt befallen, so daß es nach Resektionen zum Rezidiv kommt und häufig Nachresektionen erforderlich werden. Histologisch läßt sich das Krankheitsbild in keine der genannten Gruppen einordnen. Die intramuralen Plexus sind angelegt und enthalten Ganglienzellen, die aber in ihrer Funktion gestört sind und meist schon durch eine verminderte Größe, vor allem aber durch ein gestörtes enzymhistochemisches Verhalten auffallen, wie es im Hauptteil der Arbeit (5.3.3., 5.3.4., 6.1.1.3. und 6.1.1.4.) im einzelnen belegt werden soll. Ganglienzellhyperplasien und eine Versprengung von Nervenzellen wie bei der Neuronalen Colondysplasie treten hierbei nicht auf. Die Acetylcholinesterase-Reaktion ist meist gering- bis mittelgradig erhöht, kann aber selten auch im Normbereich liegen.

3.1.6. Die Vaskuläre Hamartie

Eine Hamartie ist eine Überschußbildung von ortständigen Gewebeteilen ohne faßbare Proliferations-tendenz. Dabei bleibt offen, ob es sich um einen steckengebliebenen Tumor oder um Überschießendes Regenerat handelt (47). Bei der Vaskulären Hamartie des Darmes kommt es zu hämangiomartigen arteriovenösen Anastomosen und lymphangiomartigen Wucherungen in der Schleimhaut. Mikroskopisch finden sich unterschiedlich große, meist aber stark dilatierte, außerordentlich dünnwandige Lymphgefäße, die Lymphe und Lymphocyten enthalten können, und reichlich

dickwandige Blutgefäße unterschiedlicher Größe (20). Diese Neubildungen können je nach Größe für eine chronische Obstipation oder sogar einen mechanischen Ileus verantwortlich sein (46), können aber auch zu schweren Malabsorptionssyndromen oder rezidivierenden gastro-intestinalen Blutungen führen (17, 19, 103, 104).

3.1.7. Das Small-left-colon-Syndrom

Das Small-left-colon-Syndrom ist eine transitorische funktionelle Kolonobstruktion im Neugeborenenalter. Ihm liegt wahrscheinlich eine Unreife der intramuralen Ganglienzellen des Darmes zugrunde (50). Es scheint bei Kindern diabetischer Mütter häufiger aufzutreten. Klinisch besteht ein Ileus. Röntgenologisch ist es durch ein enges Colon descendens gekennzeichnet, das typischerweise an der linken Flexur einen Kalibersprung hat. Das davor gelegene Colon transversum ist dilatiert. Sowohl die Ganglienzellzahl als auch die Aktivität der Acetylcholinesterase sind normal. Die Ileussymptomatik ist passager und verschwindet mit dem Wachstum des Neugeborenen spontan. Nach einigen Wochen ist auch der Kalibersprung nicht mehr nachzuweisen (3, 83). Nur bei drohender oder bereits eingetretener Komplikation (Perforation des praestenotischen Darmes, praestenotische Kolitis mit toxischem Megakolon) ist eine Operation notwendig.

3.1.8. Morbus von Recklinghausen

Das dominant vererbte Krankheitsbild der Neurofibromatosis von Recklinghausen, das durch verschiedene Stigmata wie Cafe-au-lait-Flecken, Haut- und Weichteiltumoren, Knochenanomalien und Augenhintergrundveränderungen gekennzeichnet ist, manifestiert sich

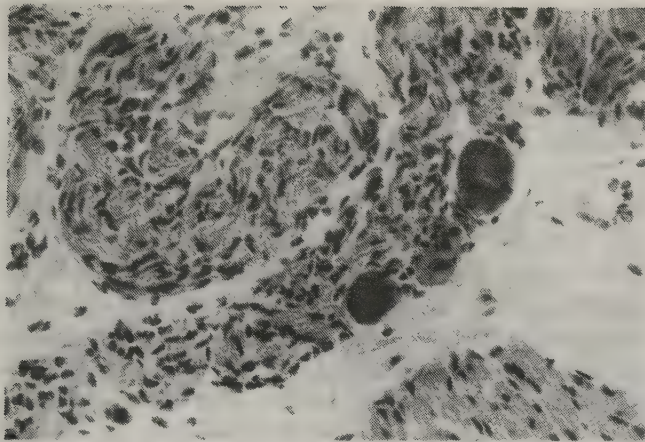


Abb. 1

Extrem dicke Nervenfaserbündel mit einzelnen Gang-
lienzellen im Plexus myentericus (D 593/79)
Verdacht auf Neurofibromatosis von Recklinghausen
HE; Rektumwand; Vergr. 25 x 3,2

gelegentlich auch am Darm. Am häufigsten findet man Veränderungen am Dünndarm in Form von gutartigen Tumoren, gelegentlich aber auch einen ausgedehnten Befall des Mesenteriums und Mesocolons mit Neurofibromen. Diese scheinen den Plexus myentericus zu ersetzen, so daß die Ganglienzellzahl vermindert ist. Histologisch finden sich demnach nur wenige Ganglienzellen, dafür aber extrem große, dicke Nervenfaserverstränge im Plexus Auerbach (Abb. 1), außerdem eine Hypertrophie der glatten Muskulatur (57, 99). Gelegentlich tritt die Neurofibromatose des Darmes auch im Zusammenhang mit einer Neuronalen Colondysplasie auf (85). Folge der Erkrankung ist eine funktionelle Beeinträchtigung des Dickdarmes mit der Symptomatik eines Morbus Hirschsprung.

3.2. ALIMENTÄRE OBSTIPATION

Die alimentäre Obstipation ist eine häufige Form der chronischen Obstipation im Kindesalter. Sie wird durch einen Mangel an Quellstoffen in der Nahrung verursacht. Dabei kommt es zu einer neuromuskulären Untererregbarkeit der Darmwand mit einer Abnahme der Peristaltik (7, 14). Hierzu gehört auch die sogenannte Pseudoobstipation bei Muttermilchernährung, Pylorospasmus und Inanition.

3.3. HABITUELLE OBSTIPATION

Die habituelle Obstipation ist eine funktionelle Störung der Dickdarmmotorik. Man unterscheidet eine atonische von einer spastischen Form. Letztere ist gekennzeichnet durch eine Neigung zu spastischen Kolonkontraktionen, die die Kotsäule durchschnüren und dadurch zurückhalten. Die atonische Form entsteht dagegen durch eine Hypoperistaltik,

wodurch die Passagezeit durch den Dickdarm verlängert und damit die Wasserresorption und Eindickung des Stuhls gefördert wird (14).

3.4. PSYCHOGENE OBSTIPATION

Die psychogene Obstipation beruht auf einer willkürlichen Behinderung der Defäkation. Liegen dieser bewußten Stuhlverhaltung Ängste vor schmerzhaften Entleerungen zugrunde, zum Beispiel bei Fissuren, Hämorrhoiden oder nach einer Enteritis, spricht man von exogener psychogener Obstipation. Beruht sie dagegen auf Verhaltensstörungen, wie sie nach zu früher oder allzu forcierter Sauberkeitserziehung, bei Veränderungen oder Störungen im Lebensbereich der Kinder oder bei tiefenpsychologisch verankerten Verlustängsten auftreten, handelt es sich um eine endogene psychogene Obstipation (7, 8, 32).

3.5. ANALSPHINCTER-ACHALASIE

Unter Achalasie versteht man die Störung der Öffnungsfunktion eines Sphincters. Bei der Achalasie des Analsphincters unterscheidet man drei Formen:

3.5.1. Die muskuläre Achalasie

Diese Form ist Folge von Entzündungen im Analbereich, die auf den Sphincter ani internus übergegriffen und damit zu einer fortschreitenden Fibrose der glatten Muskulatur geführt haben. Dadurch wird ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt: Die Sklerosierung des Sphincters erfordert einen erhöhten Austreibungsdruck bei der Defäkation, wodurch die Analschleimhaut arrodirt und somit der Entzündungsprozeß unterhalten wird (21, 33, 43, 72).

3.5.2. Die neurogene Achalasie

Sie beruht auf einer Störung des Gleichgewichts zwischen sympathischer und parasympathischer Innervation des Analsphincters und tritt meist im Zusammenhang mit einem Morbus Hirschsprung auf. Die bei dieser Erkrankung ohnehin zu beobachtende Steigerung der Katecholaminausschüttung führt in Kombination mit einer Störung des relaxierend wirkenden extramuralen Parasympathicus zur Unfähigkeit der Analsphincter-Erschlaffung (21, 33, 43, 72).

3.5.3. Die neurovegetative Achalasie

Ursache der neurovegetativen Achalasie ist ein Überwiegen des Sympathicus, wodurch der Tonus der Darmmuskulatur und die Darmperistaltik vermindert werden und gleichzeitig der Tonus des Sphincter ani internus ansteigt. Oft ist diese Form mit einer willkürlichen Relaxationshemmung bei der Defäkation verbunden (21, 33, 43, 72).

3.6. ANDERE ANATOMISCHE STÖRUNGEN

Es gibt eine Reihe von angeborenen und erworbenen anatomischen Störungen des Dickdarmes, die zu chronischer Obstipation und Ileuserscheinungen führen können und differentialdiagnostisch von den Erkrankungen aus dem Formenkreis des Morbus Hirschsprung abgegrenzt werden müssen. Dolichocolon und Dolichosigma beispielsweise sind angeborene Anomalien und manifestieren sich häufig im Kleinkindesalter durch eine hartnäckige chronische Obstipation. Relativ selten sind angeborene oder früh erworbene Kolonstenosen, die nach intrauterinen Infektionen und Durchblutungsstörungen des Darmes auftreten können oder Folge einer nekrotisierenden Enterocolitis im Säuglingsalter sind. Die im Gegensatz dazu

häufige Analstenose kann leicht mit einem tiefen ultrakurzen Segment verwechselt werden, und das Mekonium-Pfropf-Syndrom, bei dem ein Ballen aus hartem, eingedicktem Mekonium das Darmlumen verschließt, ist röntgenologisch oft nicht von einem Morbus Hirschsprung zu unterscheiden. Lageanomalien des Darmes wie Enterocoloptosen, Non- und Malrotationen und das Flexura-lienalis-Syndrom, bei dem eine extreme Luftansammlung in der Flexura lienalis coli besteht, können den Stuhltransport ebenso behindern wie congenitale Briden. In seltenen Fällen findet man als Ursache einer Okklusion des Darmes auch die sogenannte segmentale Kolondilatation, bei der in einem umschriebenen dilatierten Dickdarmsegment eine extreme Hypertrophie der Muskelschichten und ein Fehlen von Haustrierungen und Taenien gefunden wird. Weitere Ursachen für eine chronische Obstipation sind die chronische Invagination, Divertikel, Klappenbildungen und das Chilaiditi-Syndrom, bei dem die Flexura hepatica coli zwischen Leber und Zwerchfell interponiert ist (3, 14, 16, 61, 81, 84, 88).

4. M E T H O D I K

4.1. MORPHOLOGIE UND HISTOCHEMIE

4.1.1. Biopsietechniken

Die morphologische Diagnose des Morbus Hirschsprung und der verwandten Krankheitsbilder stützt sich auf die endoskopische Entnahme mehrerer Biopsien aus unterschiedlichen Abschnitten des Rektums und die histologische und enzymhistochemische Aufarbeitung der Proben. Für die Beurteilung der Acetylcholinesterase-Aktivität, die beim Morbus Hirschsprung immer stark gesteigert ist, genügt durch rektale Saugbiopsie entnommenes Material (34, 62, 79, 106). Eine Diagnose über das Ganglienzellbild zu stellen, ist bei dieser Entnahmemethode jedoch unzuverlässig, da es ganglienzellfreie Saugbiopsieareale gibt (62). Hierfür eignen sich besser Zangen- und Schnittbiopsien, die größere Submucosaareale, bzw. sogar Teile von Ring- und Längsmuskulatur erfassen. Außer dem histochemischen Nachweis der Acetylcholinesterase-Reaktion werden dann von so entnommenen Proben einerseits einfache HE-Schnitte angefertigt, in denen man bereits Aufschluß gewinnt über Zahl, Größe, Gestalt und Verteilung der Ganglienzellen in der Submucosa und ferner über das Auftreten und den Verlauf von dicken Nervenfaserbündeln. Außerdem können durch den Nachweis von oxidativen Enzymen (NADH-Färbung) die Ganglienzellen speziell dargestellt und so in ihrem histochemischen Verhalten, also ihrer Funktion, beurteilt werden. Unter Umständen ist es sogar möglich, auch über Teile des Plexus myentericus auf diese Weise schon Aufschluß zu gewinnen. Ein Teil unserer Biopsien wurde ferner nach Elastica

van Gieson gefärbt, um Bindegewebsvermehrungen und mögliche sekundäre Fibrosen der Submucosa nachzuweisen.

4.1.2. Schnitte und Färbeprinzipien

Die Präparate mit Acetylcholinesterase- und NADH-Färbung werden in unserer Klinik nach den von SPANNHOF angegebenen Verfahren hergestellt (97):

4.1.2.1. Acetylcholinesterase-Reaktion

Die Acetylcholinesterase-Reaktion beruht auf folgendem Wirkungsmechanismus: Acetylcholinesterase hydrolysiert Acetylthiocholinjodid zu Essigsäure und Thiocholin. Letzteres bildet mit Cu^{++} und SO_4^{--} einen Kupferthiocholin-sulfat-Komplex, der durch Behandlung mit Ammoniumsulfid sichtbar gemacht werden kann. An den Strukturen mit Acetylcholinesterase finden sich dann braun-schwarze Niederschläge. Besonders geeignet ist die Methode zur Darstellung von Nervenendplatten.

Für die Acetylcholinesterase-Färbung werden zunächst Gefrierschnitte von nativem Gewebe hergestellt. Diese werden nun für 10 bis 60 Minuten bei 37°C in ein Inkubatormedium eingebracht, anschließend dreimal mit gesättigter Natriumsulfatlösung abgespült, in verdünnter Natriumsulfidlösung entwickelt und schließlich abgespült und in Glyceringelatine eingebettet.

4.1.2.2. NADH-Färbung (NADH- und NADPH-Tetrazolium-Reduktase)

Wirkungsmechanismus: Durch die Diaphorasen wird der Wasserstoff vom NADH bzw. NADPH auf Nitro-BT übertragen, das dadurch zu Nitro-BT-Formazan reduziert wird. Orte mit hoher Enzymaktivität, die auf einem

hohen oxidativen Stoffwechsel beruht, erscheinen in dunkelblauer Farbe. In der Darmschleimhaut haben die Ganglienzellen den höchsten Stoffwechsel und färben sich dementsprechend am kräftigsten an.

Zur Herstellung der NADH-Präparate werden zunächst Gefrierschnitte von unfixiertem Gewebe hergestellt. Anschließend werden die Schnitte 15 bis 30 Minuten bei 37° C inkubiert, in Aqua dest. gespült und mit Glyceringelatine eingeschlossen.

4.2. ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGEN

4.2.1. Anamnese

Bei Erhebung der Anamnese ist zunächst auf das Alter des Kindes zu achten und zu erfragen, wann die Symptomatik erstmals aufgetreten ist. Handelt es sich um einen jungen Säugling mit schwerer Obstipation oder einer Ileus-Symptomatik, so ist die Diagnose eines Morbus Hirschsprung wahrscheinlicher als bei einem älteren Kind, das erst seit einigen Monaten unter Verstopfung leidet und als Säugling normale Stuhlgewohnheiten hatte. Weiterhin ist die Häufigkeit der Stuhlentleerungen und die Beschaffenheit des Stuhles von Bedeutung, da gelegentlich überbesorgte Eltern geringen Normvarianten der Stuhlgewohnheiten zu große Bedeutung beimessen. Außerdem erhält man so bereits Hinweise auf den Schweregrad einer Obstipation, wenn man erfährt, ob das Kind spontan jeden dritten oder vierten Tag eine Stuhlentleerung hat oder aber nur alle sieben bis acht Tage und jeweils erst nach abführenden Maßnahmen. Zum Ausschluß einer alimentären Obstipation ist eine sehr genaue Kostanamnese wichtig (siehe 4.2.2.). Schließlich deuten tenesmenartige Bauchschmerzen,

Blutbeimengungen zum Stuhl und schaumige Faeces mit paradoxer Diarrhoe schon auf eine länger bestehende Obstipation mit einer praestenotischen Kolitis (SAEGESSER-Kolitis) im Rahmen eines Morbus Hirschsprung. Dysurie und Harnverhaltung im Zusammenhang mit einer chronischen Obstipation können aufgrund einer Harnwegsverlegung durch ein volles Rektum entstehen. Dagegen spricht das Kot-schmieren für eine Überlaufinkontinenz bei sogenanntem idiopathischen Megacolon (4, 48, 94). Nicht zuletzt sollte man sich auch nach der Reinlichkeitserziehung und den Stuhlgewohnheiten der Mutter und Geschwister erkundigen, um unter Umständen Hinweise auf eine Verhaltensstörung zu erhalten (31).

4.2.2. Kostanamnese

Bei der Kostanamnese wird genau die Anzahl und Zusammensetzung der täglichen Mahlzeiten des Kindes, die Art und Menge der zugeführten Getränke und die Menge der zwischen den Mahlzeiten gegessenen Süßigkeiten erfaßt. Oft zeigt sich, daß sich die Kost fast nur aus Mehlspeisen, Teigwaren, Milchgerichten und Schokolade zusammensetzt und als Getränke Milch, Kakao und zuckerhaltige Limonaden bevorzugt werden, so daß die diätetische Beratung mit der Empfehlung einer ausgewogenen, schlackenreichen Ernährung einen ersten therapeutischen Schritt bedeutet (7). Auch eine Scheinobstipation bei Säuglingen, die durch Muttermilch ernährt werden, kann durch die Kostanamnese ausgeschlossen werden (14).

4.2.3. Inspektion und digitale Untersuchung

Bei der Inspektion des Anus wird zunächst auf Rhagaden, Fissuren oder Hämorrhoiden geachtet, die Ur-

sache für eine schmerzhaft Defäkation sein können. Bei der vorsichtigen digitalen Untersuchung können dann der Tonus des Sphincter ani und die Länge des Analkanals beurteilt werden. Außerdem ist festzustellen, ob die Ampulla recti mit aufgestauten Kotmassen gefüllt oder leer ist, und tiefgelegene Stenosen können erfaßt und dabei der Grad der Einengung des Darmlumens und die Rigidität der Wand beurteilt werden. Oftmals kommt es dabei durch die mechanische Erweiterung der Enge zu einer plötzlichen Entleerung von massigen, stinkenden Stühlen.

Von großem Wert ist die digitale Austastung zur Beurteilung der Schließmuskelfunktion und des Reflexverhaltens. So deutet schon eine fehlende spontane Relaxation eine Achalasie oder einen Morbus Hirschsprung an. Bei diesem schmiegt sich die enge Rektumampulle so um den Finger, daß er nahezu hineingesogen wird. Die Ampulle des Rektums ist dabei frei von Faeces. Diese stauen sich erst proximal vom engen Segment auf. Mit dem austastenden Finger kann auch der Puborektalis-Reiz ausgelöst werden. Er fehlt bei den Achalasien, bei der psychogenen Obstipation hingegen kommt es zu einer charakteristischen Gegenregulation mit erst danach folgender Erschlaffung. Schließlich achtet man auf Spuren von Blut oder Schleim am zurückgezogenen Finger.

Aber auch schon die bloße Betrachtung eines Kindes ist sehr aufschlußreich. Ein schlankes, eingefallenes Abdomen beweist bereits eine alimentäre Obstipation. Meist sind dann im Sigma kleine, harte Skybala zu tasten, die unter Umständen mit Tumoren verwechselt werden. Im Gegensatz zu den Tumoren sind sie aber immer sehr druckschmerzhaft, gut beweglich und bei stärkerem Druck verformbar. Auch ändern sie ihre Lage bei Kontrolluntersuchungen.

Bei allen organischen Obstipationen ist das Abdomen groß, und die Bauchdecken sind stark vorgewölbt. Der Säugling wird dabei besonders durch die damit verbundene Beeinträchtigung der Atmung und die Möglichkeit einer koprostatistischen Kolitis gefährdet, die ein lebensgefährliches Krankheitsbild darstellt. Bei älteren Kindern ist eine derartige koprostatistische Kolitis mit toxischem Megakolon sehr selten. Dagegen kommt es aber zur tumorartigen Kotansammlung im Rektum und Sigma. Ein solcher Pseudotumor kann bis zum Rippenbogen reichen und das gesamte kleine Becken ausfüllen, so daß Harnröhre, Blase und Ureteren komprimiert werden. Folgen können dann Megavesika, Megaureteren und Hydronephrosen sein. Durch die Verformbarkeit des Kottumors und durch das Klebepphänomen nach GERSUNY kann ein Malignom aber immer sehr leicht ausgeschlossen werden (29). Bemerkenswert ist dabei, daß trotz der chronischen Obstipation der Analschließmuskel klappt, so daß der Kottumor bereits ohne instrumentelle Hilfe von außen sichtbar wird.

4.2.4. Tonometrie

Das Prinzip der Rektotonometrie besteht darin, daß über Ableitkatheter, die im Rektosigmoid, im Rektum und im Analkanal placiert werden, das Druckverhältnis in den einzelnen Darmabschnitten gemessen wird. Über einen zusätzlichen im Rektosigmoid liegenden Katheter können durch Luft- oder Wasserinsufflationen die Reflexmechanismen im Rahmen des Defäkations- und Kontinenz-Vorganges ausgelöst werden. Beurteilt werden die Ruheaktivität in den einzelnen Abschnitten des Darmes, die Reaktion auf Volumenreize, das anorektale Druckprofil und einige weitere Kriterien, die bei den verschiedenen Grunder-

krankungen mit chronischer Obstipation charakteristische Veränderungen zeigen und daher neben den anderen diagnostischen Verfahren einen wichtigen Beitrag zur Diagnosestellung leisten (38, 39, 40 41).

4.2.5. Rektoskopie mit Biopsie

Die Rektoskopie wird bei Säuglingen und älteren Kindern ohne Narkose, bei Kleinkindern und jüngeren Schulkindern dagegen normalerweise in Allgemeinnarkose durchgeführt. Es wird auf Fissuren, Fisteln, Hämorrhoiden und vor allem auf Kryptitiden geachtet. Oft erkennt man entzündliche Veränderungen der Rektumschleimhaut als Ausdruck einer koprostatistischen Kolitis. Wichtig ist ferner die Beurteilung der Länge und Weite des Rektums und Sigmas, des Tonicierungszustandes der Darmwand sowie peristaltischer Aktivitäten. Falls Stenosen des Darmlumens zu sehen sind, müssen spastische Kontraktionen von narbigen Strikturen unterschieden und aus solchen auffälligen Bezirken Biopsien zur histologischen und enzym-histochemischen Untersuchung entnommen werden. Die Biopsien werden sonst aus standardisierten Höhen entnommen, wobei sich bei uns die Entnahmestellen bei 2, 5 und 10 cm über der Anocutanlinie als geeignet erwiesen haben. Diese werden ergänzt durch Probeentnahmen aus dem Analkanal und der angrenzenden Region, wenn ein ultrakurzes Segment auszu-schließen ist.

4.2.6. Kolonkontrasteinlauf

Bei Verdacht auf eine organische Erkrankung ist immer die Röntgenuntersuchung erforderlich. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter reicht hierfür unter Umständen bereits die Abdomenübersichtsaufnahme in

aufrechter Position aus. Zur genauen Beurteilung der Länge eines aganglionären Segments muß diese aber durch den Kolonkontrasteinlauf ergänzt werden. Durch den Kolonkontrasteinlauf und eine gleichzeitig durchgeführte Durchleuchtung kann das enge Segment genau lokalisiert werden. Charakteristisch ist dabei vor allem der trichterförmige Übergang des aganglionären zum ganglienzellhaltigen Darmabschnitt. Eine Unterscheidung von spastischen Kontraktionen der Darmwand wird durch die Konstanz des Befundes während der Durchleuchtung gewährt, durch die gleichzeitig auch eine Aussage über die Motilität des Darmes gemacht werden kann. Außerdem ermöglicht der Kolonkontrasteinlauf die genaue Beurteilung eines Dolichosigmas, eines Megarektums, einer Koloptose, pathologischer Schleifenbildungen oder Drehungsanomalien des Dickdarmes (4, 33, 43, 95, 105).

4.2.7. Defäkogramm

Bei dieser funktionellen, röntgenologischen Zusatzuntersuchung wird dem Bariumsulfatbrei ein Abführmittel (z.B. Dulcolax spezial) zugesetzt. Nach Auffüllen des gesamten Kolons wird eine Übersichtsaufnahme angefertigt, ehe es bei dem Kind, das nun auf ein Töpfchen gesetzt wird, zu heftigem Stuhldrang kommen soll. Nun können im seitlichen Strahlengang zunächst die Kontinenzfunktion und anschließend der eigentliche Defäkationsvorgang geprüft werden. Normalerweise erweitert sich der Analkanal bis auf Daumenstärke, und der gesamte Inhalt der Rektumampulle wird in wenigen Stößen entleert. Bei allen Formen der Sphinkterachalasie, beim tiefen ultrakurzen Segment und beim Morbus Hirschsprung unterbleibt die Relaxation des Analkanals, und die Darmentleerung kann nicht erfolgen. Außerdem fehlt die

Aufrichtung des Rektums, das sich unter dem austreibenden Druck in den Beckenboden vorwölbt, so daß seine Basis dann unterhalb des anorektalen Überganges liegt (sogenannte Beckenbodenhernierung) (Abb. 2) (33, 42, 43, 49).

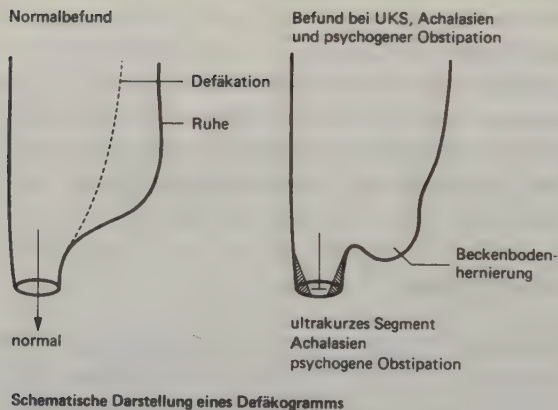


Abb. 2

4.3. VORGEHEN BEI DER DIAGNOSESTELLUNG

Bei allen Kindern wurde nach der Erhebung der Anamnese eine eingehende körperliche Untersuchung einschließlich der Inspektion und digitalen Austastung des Anus durchgeführt. Gegebenenfalls schlossen sich Rektotonometrie und Rektoskopie mit Biopsieentnahme an. Ein Kolonkontrasteinlauf erfolgte nur dann ergänzend, wenn der Verdacht auf eine mechanisch bedingte Obstipation oder eine Aganglionose bestand. Er wurde auch dann durchgeführt, wenn die Untersuchungsergebnisse von Rektoskopie und Tonometrie divergierten, oder wenn es bei erheblichem Megarektum bzw. Megasigma nötig war, die Ausdehnung des Befundes und mögliche Begleiterkrankungen nachzuweisen. In den Jahren 1969 bis 1975 bestand noch nicht die Möglichkeit der Tonometrie, weshalb grundsätzlich ein Kolonkontrasteinlauf durchgeführt werden mußte. Bei Verdacht auf Störungen der Sphinkteröffnungsfunktion wurde schließlich ein Defäkogramm angeschlossen.

Zur endgültigen Diagnosestellung wurden dann die einzelnen Untersuchungsergebnisse miteinander verglichen. Dabei hatten die Befunde der histologischen Untersuchung und der Tonometrie das größte Gewicht.

5. E R G E B N I S S E

5.1: HISTOLOGISCHE KRITERIEN

In der vorliegenden Arbeit wurden 4139 histologische und enzymhistochemische Präparate aus den Enddarmbiopsien von 388 Kindern, die wegen einer chronischen Obstipation in Behandlung waren, mikroskopisch nachuntersucht und neu befundet. Dabei wurde nicht nur auf das Vorhandensein von Ganglienzellen geachtet, sondern jedes Präparat auf zahlreiche weitere Kriterien hin beurteilt. Für jede untersuchte Schnittebene lagen Präparate in den Färbungen HE, NADH, AchE und in einem großen Teil zusätzlich Elastica van Gieson vor (siehe Abschnitt 4.1.). Jedes Präparat wurde nun unter folgenden Gesichtspunkten begutachtet:

5.1.1. Ganglienzellen und Nervenfasern

Zunächst wurde festgestellt, welche Teile der Darm-schleimhaut angeschnitten worden waren. Bei Biopsie-material handelte es sich meist um einen Anteil von Mucosa, Muscularis mucosae und Submucosa. Selten war keine Submucosa mitgetroffen worden. In den Fällen, in denen die Präparate aus Resektaten stammten, konnten zusätzlich die Ring- und Längsmuskelschichten der Darmwand beurteilt werden.

Nun wurden zunächst im HE-Präparat die Ganglienzellen des Meissner'schen und gegebenenfalls des Auerbach'schen Plexus aufgesucht und auf Anzahl, Größe, Form und Lokalisation hin beurteilt. In 27 % der Fälle fanden sich nicht nur an typischer Stelle, nämlich in der Submucosa bzw. zwischen Ring- und Längsmuskelschicht, Ganglienzellen, sondern auch in der Lamina muscularis mucosae und seltener in der Mucosa, bzw. verstreut zwischen den Muskelzellen der Lamina

muscularis propria. Ferner wurde die Submucosa nach pathologisch verdickten Nervenfaserbündeln abgesucht, die in 67 % der Fälle zu finden waren. Auf die gleichen Kriterien hin wurde nun das Präparat mit der NADH-Färbung aus der gleichen Schnittebene untersucht. Dabei wurde zusätzlich auf die Farbintensität der Ganglienzellen geachtet und eine mangelnde Anfärbbarkeit mit NADH als enzymatische Störung in der Ganglienzelle bewertet. Schließlich wurde aus der gleichen Schnittebene noch die Acetylcholinesterase-Färbung beurteilt und der Grad einer eventuellen Erhöhung festgelegt.

Nach diesen Kriterien wurden die Ganglienzellen und Nervenfasern aus allen Biopsiehöhen des jeweiligen Kindes beurteilt. Die daraus resultierenden Ergebnisse ließen eine Einteilung der Kinder in jeweils eine von sechs histologischen Gruppen zu, die im folgenden definiert werden sollen:

Gruppe 1: Bei diesen Kindern wurden in allen untersuchten Schnittebenen normale Ganglienzellen gefunden. Die Acetylcholinesterase-Reaktion war nicht erhöht. Das entspricht einem Normalbefund.

Gruppe 2: Bei diesen Kindern waren die Ganglienzellen ebenfalls in allen Schnittebenen unauffällig, jedoch zeigte sich in mindestens einer Schnittebene eine deutliche Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion.

Gruppe 3: Hier zeigten sich in mindestens einer Schnittebene Ganglienzellen, die in Zahl, Form, Größe oder ihrem enzymatischen Verhalten von der Norm abwichen; die Acetylcholinesterase-Reaktion war jedoch nicht erhöht.

Gruppe 4: Hier waren die Ganglienzellen ebenfalls in mindestens einer Schnittebene in Zahl, Form, Größe oder enzymatischem Verhalten verändert. Zusätzlich fand sich eine Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion, die jedoch nicht immer in der gleichen Schnittebene wie die pathologischen Ganglienzellen auftrat.

Gruppe 5: Bei diesen Kindern fanden sich in mindestens einer Schnittebene keine Ganglienzellen, die Acetylcholinesterase-Reaktion war jedoch nicht erhöht.

Gruppe 6: Bei diesen Kindern waren in mindestens einer Schnittebene keine Ganglienzellen vorhanden und gleichzeitig die Acetylcholinesterase-Reaktion deutlich erhöht. Das entspricht einem Morbus Hirschsprung.

Alle aufgeführten Gruppen wurden noch in die Kategorien a und b unterteilt, je nachdem, ob eine pathologische Vermehrung von dicken Nervenfasern in der Darmschleimhaut zu verzeichnen war (Kategorie b) oder nicht (Kategorie a).

5.1.2. Andere histologische Kriterien

Neben den Befunden über die Ganglienzellen und Nervenfasern wurde bei der Durchsicht der HE-Präparate die Dicke der Lamina muscularis mucosae vermerkt, ferner die Zahl und Weite von Blut- und Lymphgefäßen und drittens die Intensität der Infiltration der Darmwand mit Entzündungszellen und die Anzahl der Noduli lymphatici in der jeweiligen Schnittebene. Außerdem wurde auf die Vermehrung des Bindegewebes geachtet und diese gegebenenfalls durch ein Präparat inastica-van-Gieson-Färbung verifiziert.

5.2. UNTERSUCHTES PATIENTENGUT

Von den 388 Kindern, deren Biopsien im Rahmen dieser Arbeit mikroskopisch nachuntersucht und neu befundet worden sind, waren 212 Jungen und 176 Mädchen. Sie ließen sich wie folgt in die sechs histologischen Gruppen einordnen:

39 Kinder hatten einen Normalbefund (Gruppe 1), 44 Kinder einen Morbus Hirschsprung (Gruppe 6). Den weitaus größten Anteil bildeten 144 Kinder mit morphologisch oder enzymatisch veränderten Ganglienzellen und einer Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion (Gruppe 4). Auch Gruppe 3 (veränderte Ganglienzellen und normale Acetylcholinesterase-Reaktion) war mit 90 Kindern sehr groß. Nur bei wenigen Kin-

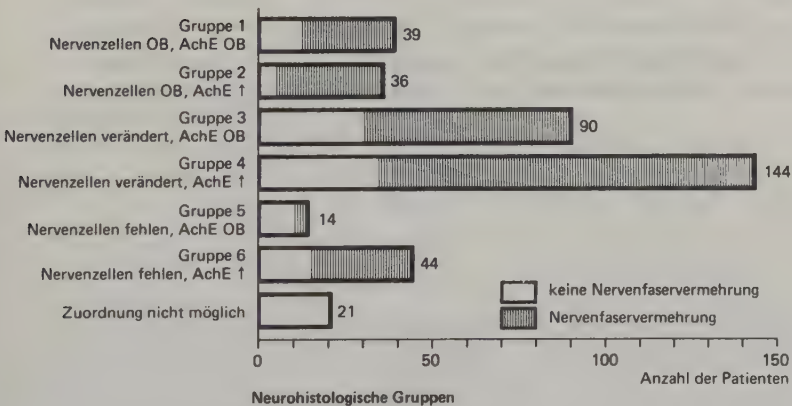


Abb. 3

dern, nämlich 14 mal, fehlten Ganglienzellen in einer Schnittebene völlig, ohne daß die Acetylcholinesterase-Reaktion erhöht war (Gruppe 5), während sich in 36 Fällen eine isolierte Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion bei unauffälligen Ganglienzellen fand (Gruppe 2). Der Anteil von Präparaten, bei denen eine Anhäufung von dicken Nervenfaserbündeln in der Submucosa auffiel, war in Gruppe 2 besonders groß (Abb. 3).

Bei der weiteren histologischen Auswertung der Präparate fiel in mehr als der Hälfte der Fälle, nämlich bei 207 Kindern, eine Verbreiterung der Lamina muscularis mucosae auf, die gelegentlich deutlich Ring- und Längsmuskelanteile zeigte (Abb. 4). Die Blut- und Lymphgefäße der Submucosa waren bei weniger als der Hälfte der Kinder völlig unauffällig, in 23 Fällen waren sie so signifikant vermehrt und so stark dilatiert, daß eine Vaskuläre Hamartie nicht ausgeschlossen werden konnte. Eine unterschiedlich stark ausgeprägte entzündliche Infiltration zeigte die Darmwand bei 305 Kindern, also der Überwiegenden Mehrheit. 56 Kinder hatten bereits eine ausgeprägte Fibrose der Darmwand, während das Bindegewebe bei 136 Kindern nicht vermehrt erschien (Abb. 5).

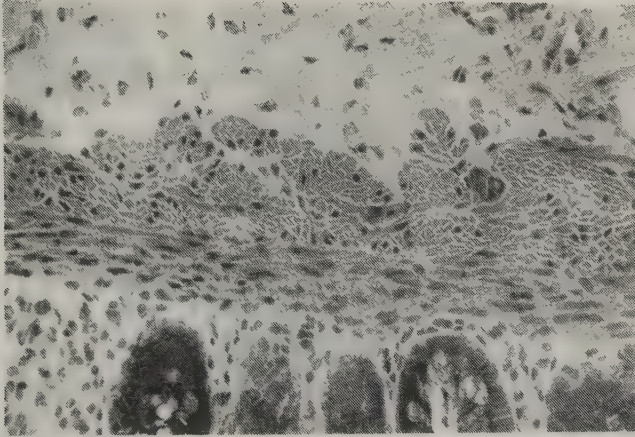
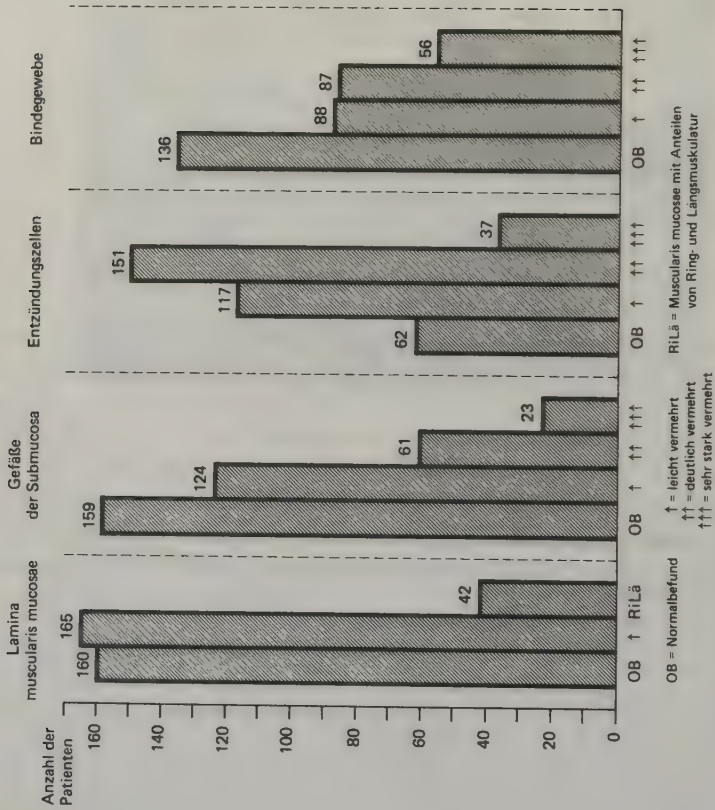


Abb. 4

Aufsplitterung der deutlich verbreiterten Lamina muscularis mucosae in eine Ring- und Längsmuskelschicht (D 485/73)

HE; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2



Übrige histologische Befunde (Gruppen 1-6)

Abb. 5

Die klinische Diagnose nach dem Vergleich der histologischen mit den klinischen, tonometrischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnissen hatte ursprünglich bei 81 dieser Kinder Morbus Hirschsprung gelautet. Noch etwas häufiger, nämlich bei 88 Kindern, war die Diagnose habituelle bzw. psychogene Obstipation gestellt worden. Ebenfalls recht häufig waren eine Hypoganglionose und eine Sphincter-Achalasie diagnostiziert worden. 37 mal war eine Ursache für die Obstipation nicht zu finden gewesen. Bei 28 Kindern hatte die Diagnose ultrakurzes aganglionäres Segment und bei 27 Kindern alimentäre Obstipation gelautet. 10 Kinder hatten andere Erkrankungen wie zum Beispiel granulomatöse Entzündungen des Darmes, Analstenosen oder Mißbildungssyndrome (Abb. 6).

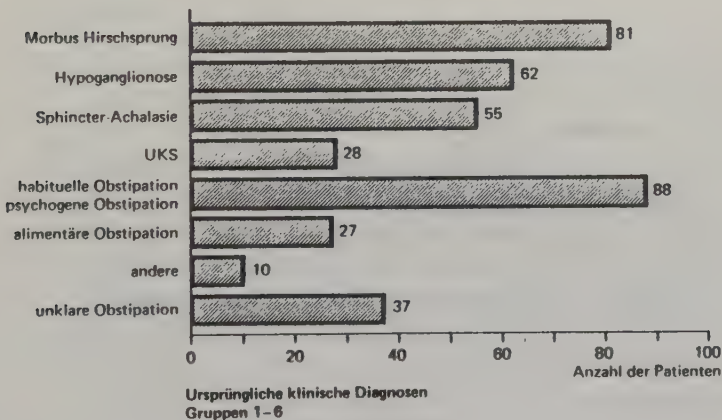


Abb. 6

5.3. EINTEILUNG IN HISTOLOGISCHE GRUPPEN

5.3.1. Gruppe 1

Normale Ganglienzellen ohne Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion (-Normalbefund-)

Wir fanden bei der Aufarbeitung der histologischen Präparate bei 39 Kindern normale Ganglienzellen und eine unauffällige Acetylcholinesterase-Reaktion. Davon waren 25 Jungen und 14 Mädchen. Bei 27 dieser Kinder zeigten sich jedoch in der Submucosa mehrere verdickte Nervenfaserbündel, so daß nur 12 Kinder als histologisch vollkommen unauffällig bewertet werden konnten (Abb. 7).

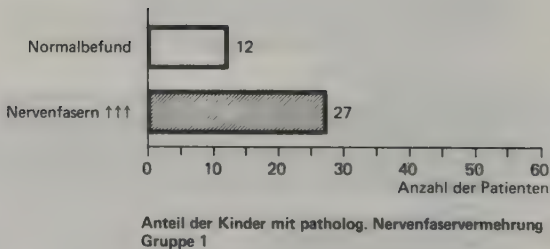


Abb. 7

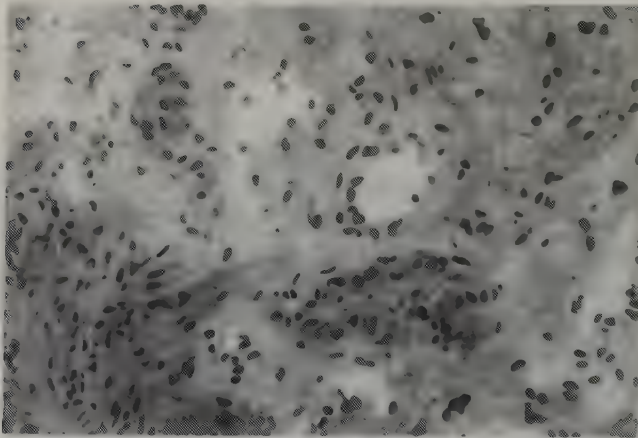
Bei 8 Kindern fanden sich außerdem Ganglienzellen nicht nur in der Submucosa, sondern auch in der Lamina muscularis mucosae, einmal sogar in der Mucosa.

Bei einem Jungen (D 569/75) waren die Ganglienzellen auffallend groß und sehr zahlreich, zeigten aber eine normale Lokalisation und Verteilung. Auch waren sie in der NADH-Färbung gleichmäßig und kräftig angefärbt, so daß eine zunächst vermutete Neuronale Colondysplasie eher unwahrscheinlich schien (Abb. 8, Abb. 9 und Abb. 10). Zum Vergleich zeigt Abb. 11 Ganglienzellen von normaler Größe eines anderen Kindes (D 221/77). Auffällig bei dem oben genannten Jungen waren ferner eine Vermehrung von submucösen Blut- und Lymphgefäßen und eine starke entzündliche Infiltration der Schleimhaut. Die ursprüngliche klinische Diagnose hatte bei diesem Kind Analsphincterachalasie gelautes. Zusätzlich bestand eine Lageanomalie des Darmes.

Die weitere histologische Auswertung der Präparate ergab folgende Befunde: Die Lamina muscularis mucosae war bei den Kindern mit neurohistologisch weitgehend normalen Verhältnissen in mehr als der Hälfte der Fälle pathologisch verbreitert und zeigte bei 4 Kindern einen Ring- und Längsmuskelanteil. Die Gefäße der Submucosa waren nur bei einem Kind so stark vermehrt, daß eine Vaskuläre Hamartie diskutiert werden muß; bei mehr als der Hälfte der Kinder waren die submucösen Blut- und Lymphgefäße unauffällig. Eine entzündliche Infiltration der Darmschleimhaut und eine unterschiedlich ausgeprägte Fibrosierung derselben waren bei mehr als zwei Drittel dieser Kinder zu verzeichnen (Abb. 12).



a



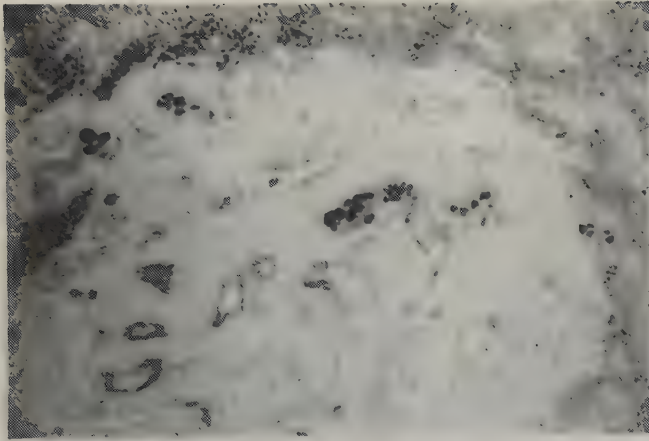
b

Abb. 8 a und b

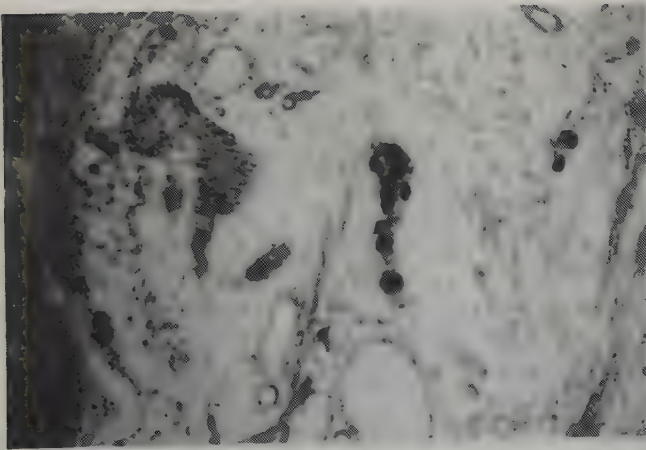
Große, verhältnismäßig zahlreiche Ganglienzellen in der Submucosa (D 569/75); Gruppe 1, Grenzbefund

a HE; 10 cm über Anocutanlinie; Vergr. 10 x 3,2

b HE; 10 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2



a

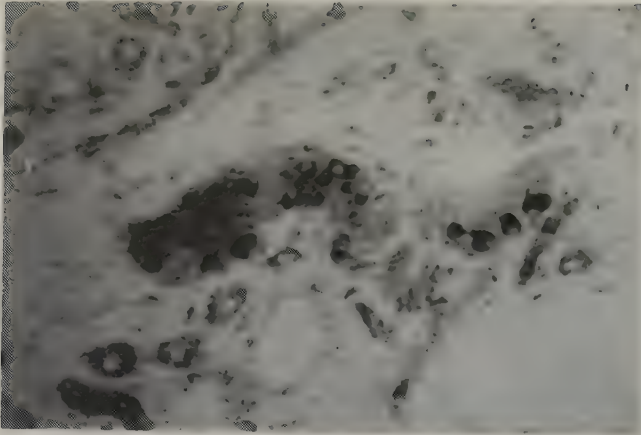


b

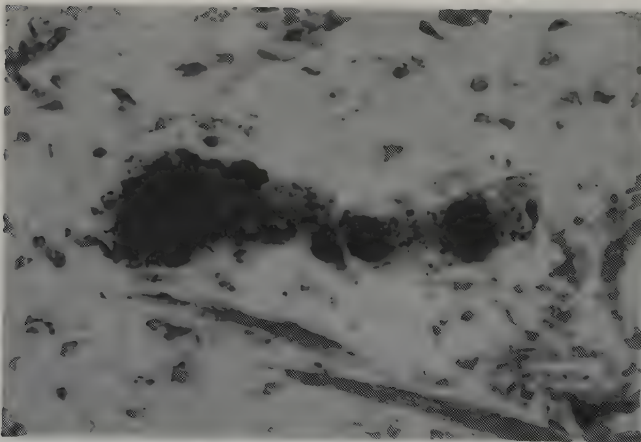
Abb. 9 a und b

Große, sehr zahlreiche Ganglienzellen in der Submucosa (D569/75); Gruppe 1, Grenzbefund

a NADH; 10 cm über Anocutanlinie; Vergr. 10 x 3,2
b NADH; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 10 x 3,2



a



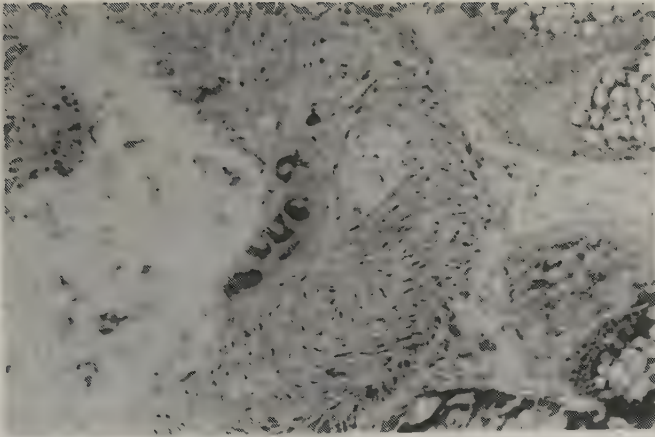
b

Abb. 10 a und b

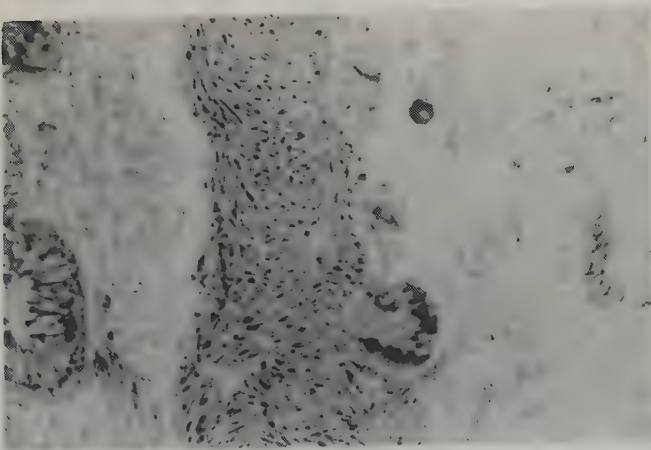
Große, kräftig gefärbte Ganglienzellen in der Submucosa (D 569/75); Gruppe 1, Grenzbefund

a NADH; 10 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2

b NADH; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2



a



b

Abb. 11 a und b

Ganglienzellen von normaler Größe zum Vergleich
mit den Abbildungen 8 bis 10 (D 221/77)

a und b NADH; 5 cm über Anocutanlinie
Vergr. 25 x 3,2

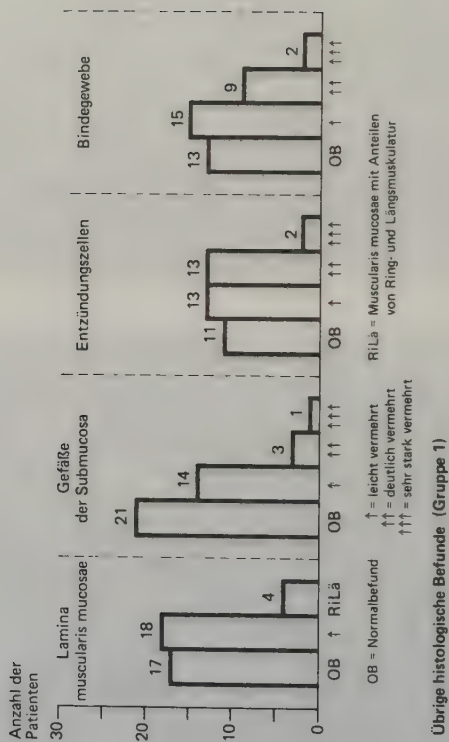


Abb. 12

Die endgültige klinische Diagnose nach dem Vergleich der histologischen mit den klinischen, tonometrischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnissen hatte ursprünglich bei mehr als der Hälfte dieser Kinder habituelle bzw. psychogene Obstipation, bei 7 Kindern Analsphincterachalasie und bei 4 Kindern alimentäre Obstipation gelautet. Die Diagnose Morbus Hirschsprung war letztlich bei keinem dieser Kinder gestellt worden; in drei Fällen war ein tiefes ultrakurzes Segment und bei einem Kind eine Hypoganglionose diagnostiziert worden. Zwei Kinder hatten andere Erkrankungen, das eine ein Mißbildungssyndrom mit Inkontinenz, das andere eine granulomatöse Entzündung des Darmes im Sinne eines Morbus Crohn (Abb. 13).

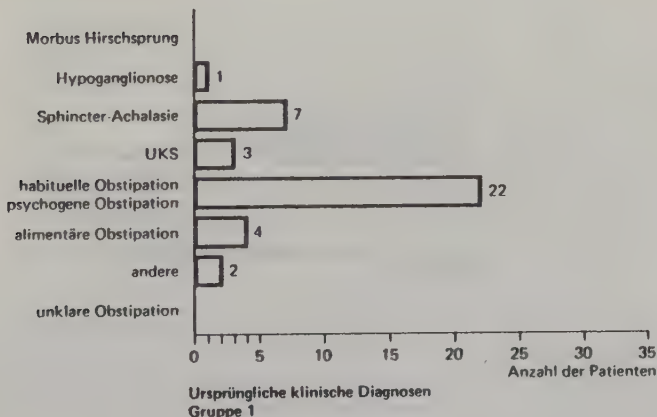


Abb. 13

5.3.2. Gruppe 2

Normale Ganglienzellen mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion

Bei der histologischen Auswertung der Präparate fanden wir bei 36 Kindern eine deutliche Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion, ohne daß die Ganglienzellen irgendwelche Besonderheiten zeigten. Es handelte sich um 17 Jungen und 19 Mädchen. Auffällig war, daß nur bei 5 Kindern dieser Gruppe keine pathologisch verdickten Nervenfaserbündel in der Submucosa zu finden waren. Alle diese fünf Kinder waren Mädchen (Abb. 14).

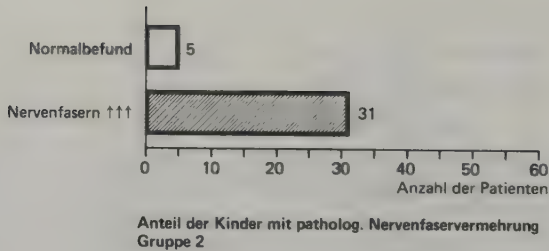


Abb. 14

Bei 7 Kindern mit isolierter Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion fanden wir nicht nur in der Submucosa Ganglienzellen, sondern auch in der Lamina muscularis mucosae, bei zwei anderen zusätzlich auch in der Mucosa.

Bei einem Jungen fiel in den proximalen Biopsiehöhen besonders eine Umscheidung der Nervenzellnester mit dicken Nervenfaserbündeln auf (D 961/80) (Abb. 15).

Bei einem anderen Jungen fielen in der mittleren Schnittebene überaus zahlreiche, aber normal gestaltete und mit NADH dunkel angefärbte Nervenzellen auf. Die gleichzeitig bestehende Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion und die deutliche Vermehrung von dicken Nervenfaserbündeln in der Submucosa ließen an eine Neuronale Colondysplasie denken, sind aber aufgrund der normalen Form und Lage der Ganglienzellen nicht als solche gewertet worden. Zusätzlich hatte der Junge eine extrem starke entzündliche Infiltration der Schleimhaut mit bis zu 20 Lymphfollikeln in einer Schnittebene, eine deutliche Vermehrung der submucösen Blut- und Lymphgefäße und des Bindegewebes der Darmschleimhaut, und seine Lamina muscularis mucosae zeigte eine Aufspaltung in eine Ring- und Längsmuskelschicht (D 909/77) (Abb. 16).

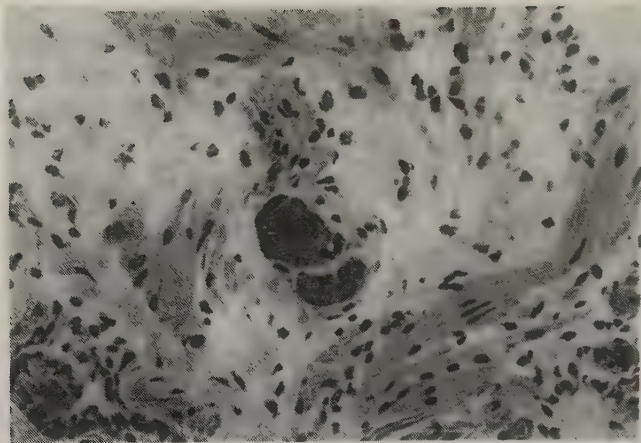


Abb. 15

Normal große, von einem dicken Nervenfaserbündel ummauerte Ganglienzellen (D961/80); Gruppe 2

HE; 5 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2

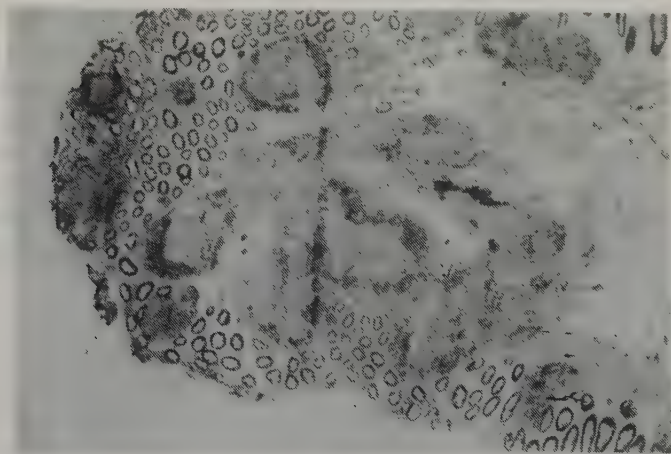


Abb. 16

Extrem starke lymphatische Infiltration der Schleimhaut mit bis zu 20 Lymphfollikeln in einer Schnittebene (D 909/77); Gruppe 2

HE; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 2,5 x 3,2

Auch bei den anderen Kindern ergaben sich bei den einzelnen histologischen Kriterien sehr häufig Abweichungen von der Norm: Nur bei 11 Kindern, also in weniger als einem Drittel der Fälle, war die *Lamina muscularis mucosae* nicht verbreitert; bei drei Kindern hatte sie eine ringförmige und eine längsgerichtete Muskelschicht. Die Gefäße der Submucosa waren bei 26 Kindern unauffällig oder nur leicht vermehrt. Alle 10 Kinder mit stärker vermehrten und dilatierten Blut- und Lymphgefäßen gehörten in die Gruppe von Kindern, die auch reichlich pathologisch verdickte Nervenfaserbündel in der Submucosa aufwiesen. Ebenso war unter den Kindern, die eine deutliche bzw. sehr stark ausgeprägte Fibrose der Darmschleimhaut hatten, nur ein einziges, bei dem sich nicht gleichzeitig verdickte Nervenfasern mit gesteigerter enzymhistochemischer Reaktion fanden. Nur bei 8 Kindern zeigte sich keine entzündliche Infiltration der Schleimhaut, bei 9 Kindern hingegen war sie ausgesprochen stark ausgeprägt (Abb. 17).

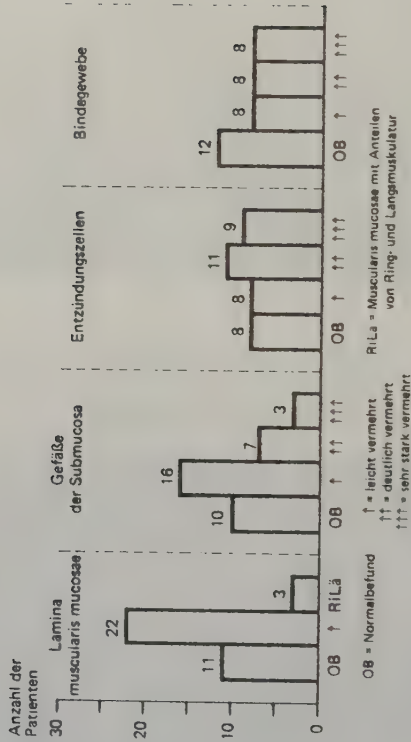


Abb. 17

Trotz histologischer, klinischer, tonometrischer und röntgenologischer Untersuchungsergebnisse war bei 10 dieser Kinder ursprünglich keine Ursache für die chronische Obstipation gefunden worden. Bei 9 Kindern hatte nach Ausschöpfung der diagnostischen Möglichkeiten die klinische Diagnose habituelle bzw. psychogene Obstipation gelaute. Bei 8 Kindern war letztlich eine Analsphinkter-Achalasie, bei 5 Kindern eine Hypoganglionose, bei 2 Kindern eine alimentäre Obstipation und bei einem Kind ein tiefes ultrakurzes Segment festgestellt worden. Die Diagnose Morbus Hirschsprung war ebenfalls bei einem Kind gestellt worden (Abb. 18).

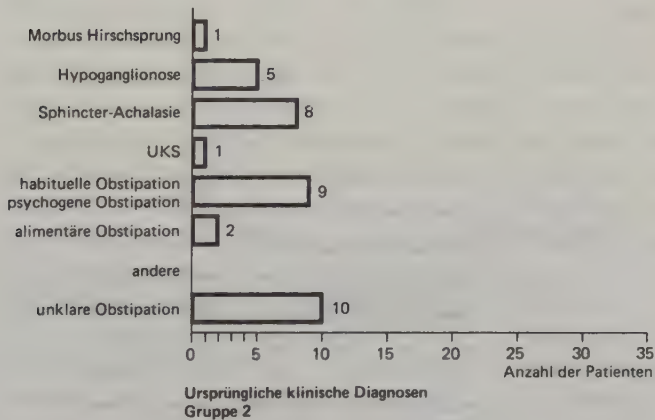


Abb. 18

5.3.3. Gruppe 3

Veränderte Ganglienzellen ohne Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion

52 Jungen und 38 Mädchen der von uns mikroskopisch nachuntersuchten Kinder zeigten in mindestens einer Schnittebene Ganglienzellen, die von bizarrer Form oder viel zu klein geraten waren, die nur in höchst spärlicher Zahl zu finden waren, oder die im NADH-Präparat gar nicht oder nur ganz schwach angefärbt werden konnten und somit offenbar unter einem intrazellulären Enzymmangel litten. Die Acetylcholinesterase-Reaktion war jedoch unauffällig. Bei zwei Dritteln dieser Kinder fanden wir außerdem stark vermehrte, dicke Nervenfaserbündel in der Submucosa (Abb. 19).

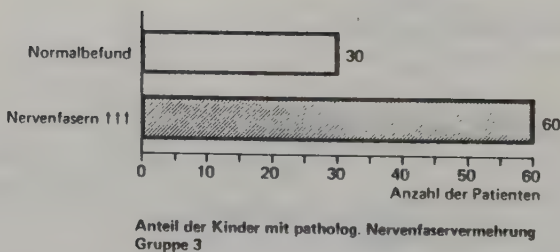


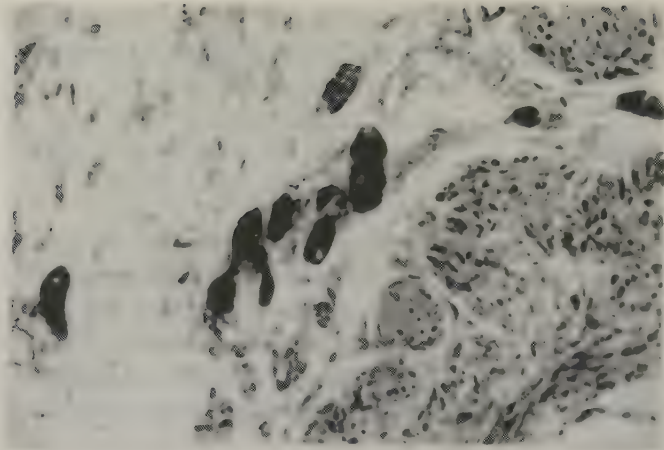
Abb. 19

Bei 10 % dieser Kinder fanden wir auch außerhalb der Submucosa gelegene Ganglienzellen, nämlich bei neun Kindern in der Lamina muscularis mucosae und bei einem dieser Kinder, von dem uns das Präparat eines Resektates vorlag, zusätzlich verstreut zwischen den Muskelzellen der Lamina muscularis propria.

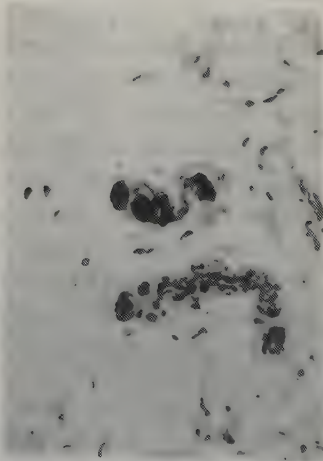
Bei zwei Kindern fiel uns eine erhebliche zahlenmäßige Diskrepanz auf zwischen den Nervenzellen, die im HE-Präparat zu sehen gewesen waren, und denen, die sich in der NADH-Färbung darstellten: In beiden Fällen waren im HE-Präparat 20 bis 30 Ganglienzellen zu finden, während sich in dem Präparat mit der NADH-Färbung aus der gleichen Schnittebene jeweils nur ein oder zwei Nervenzellen darstellten.

Bei einem anderen Jungen war besonders auffällig, daß die Größe der Ganglienzellen in den verschiedenen Schnittebenen sehr stark variierte: In den distalen Biopsien waren die Nervenzellen auffallend groß und auch recht zahlreich, während sie weiter proximal eher klein erschienen. Außerdem fanden wir bei diesem Jungen auffällig viele dicke Nervenfaserbündel in der Submucosa, und auch die submucösen Blut- und Lymphgefäße, das Bindegewebe der Darmschleimhaut und die Entzündungszellen waren hier deutlich vermehrt (Abb. 20).

Auch bei einem anderen Jungen ließen die Befunde zumindest an eine Neuronale Colondysplasie denken, wenn auch wiederum nicht alle Kriterien für diese Erkrankung erfüllt schienen. Hier fanden sich in einer Schnittebene sehr viele, aber kleine Ganglienzellen und ebenfalls extrem viele dicke Nervenfaserbündel. Lokalisation und enzymatisches Verhalten der Ganglienzellen waren jedoch normal. Und auch bei diesem Kind fielen wieder eine deutliche Vermehrung der



a



b

Abb. 20 a, b und c

Extreme Unterschiede in der Ganglienzellgröße in den verschiedenen Schnittebenen (D 587/78); Gruppe 3

a NADH; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2

b)

c) NADH; 5 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2

Blut- und Lymphgefäße, eine starke Vermehrung des Bindegewebes und eine ebensolche entzündliche Infiltration der Schleimhaut auf.

Bei einem anderen Jungen fanden sich in einer Schnittebene lediglich Ganglienzellen des Plexus myentericus, während die Submucosa keine Nervenzellen aufwies.

Bei zwei weiteren Kindern fanden wir außer kleinen, nur blaß gefärbten Nervenzellen besonders auffällige Nervenfaserstränge, die in dem einen Fall den Plexus myentericus dicht ummauerten (Abb. 21) und bei dem anderen Kind unter Bildung von breiten Spalten durch die Lamina muscularis mucosae in die Submucosa hineinzogen.

Insgesamt ergab die histologische Auswertung der Präparate, daß die submucösen Blut- und Lymphgefäße bei mehr als der Hälfte der Kinder unauffällig waren. Die Lamina muscularis mucosae hatte bei fast der gleichen Zahl, nämlich in 44 Fällen, eine normale Dicke, und auch das Bindegewebe der Darmschleimhaut war bei fast der Hälfte der Kinder nicht vermehrt. Extreme Befunde bei den Gefäßen im Sinne einer Vaskulären Hamartie fanden sich nur bei einem Kind, und eine sehr starke Fibrose der Schleimhaut wiesen acht Kinder auf. Ferner auffällig war eine entzündliche Infiltration des Darmes in unterschiedlich starker Ausprägung bei mehr als drei Vierteln aller Kinder (Abb. 22).

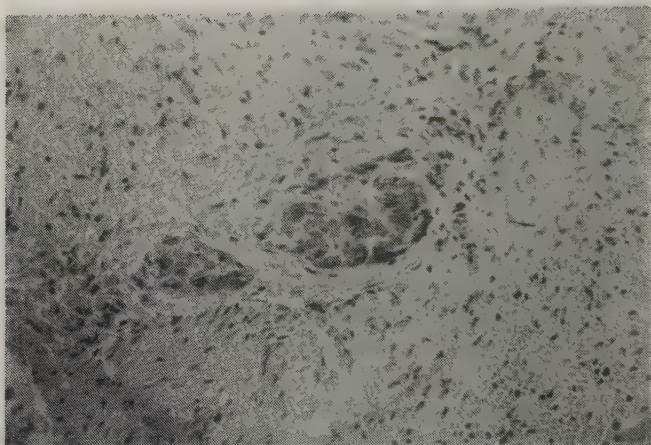
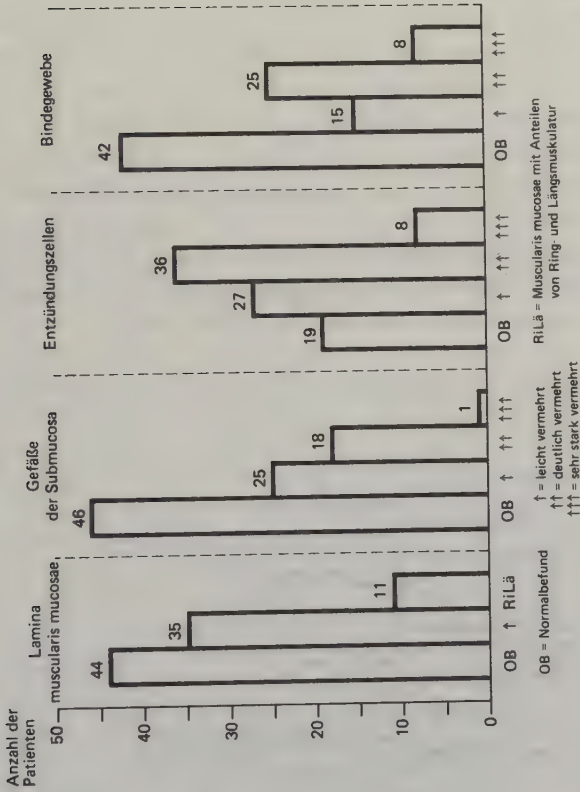


Abb. 21 .

Von dicken Nervenfasersträngen ummauerte Ganglienzellen des Plexus myentericus (D 407/73)

HE; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2



Übrige histologische Befunde (Gruppe 3)

Ursprünglich hatte die endgültige klinische Diagnose nach dem Vergleich der histologischen mit den klinischen, tonometrischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnissen bei 23 Kindern Hypoganglionose gelautet. Bei 16 Kindern war eine habituelle bzw. psychogene Obstipation, bei 14 Kindern eine Analsphincter-Achalasie, bei 10 Kindern eine tiefes ultrakurzes Segment und bei 8 Kindern eine alimentäre Obstipation diagnostiziert worden. Bei 12 Kindern hatte keine Ursache für die chronische Obstipation gefunden werden können, und bei 6 Kindern war die Diagnose Morbus Hirschsprung gestellt worden. Ein Kind hatte eine andere Erkrankung, nämlich einen congenitalen Bridenileus (Abb. 23).

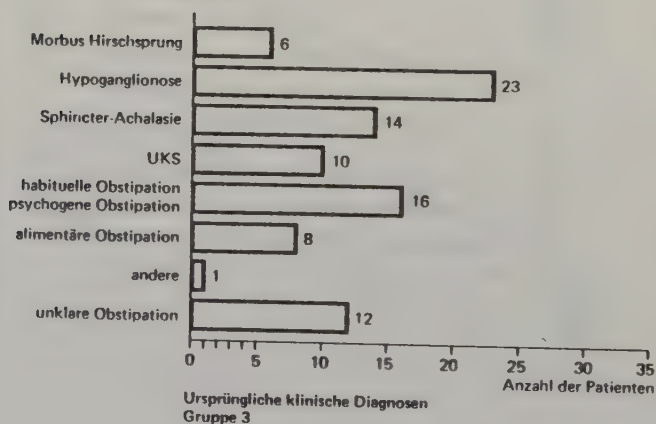


Abb. 23

5.3.4. Gruppe 4

Veränderte Ganglienzellen mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion

Nach der Begutachtung der histologischen Präparate bestand die größte Gruppe aus 74 Jungen und 70 Mädchen, bei denen eine erhöhte Acetylcholinesterase-Aktivität in mindestens einer Schnittebene und veränderte Ganglienzellen in der gleichen oder einer anderen Ebene vorlagen. Bei der überwiegenden Mehrheit dieser 144 Kinder, nämlich in 110 Fällen, fanden wir außerdem eine pathologische Ansammlung von dicken Nervenfaserbündeln in der Submucosa und/oder im Bereich des Plexus myentericus. Diese Nervenfaserstränge führten in mehreren Fällen wieder zur dichten Ummauerung ganzer Gruppen von Ganglienzellen des Plexus submucosus (Abb. 24, 25 und 26).

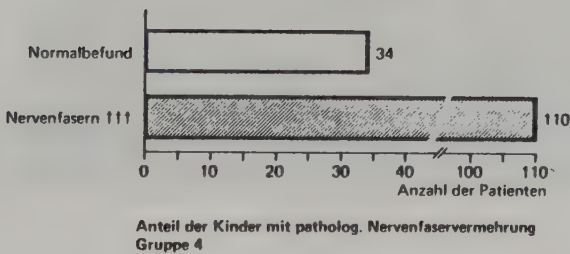
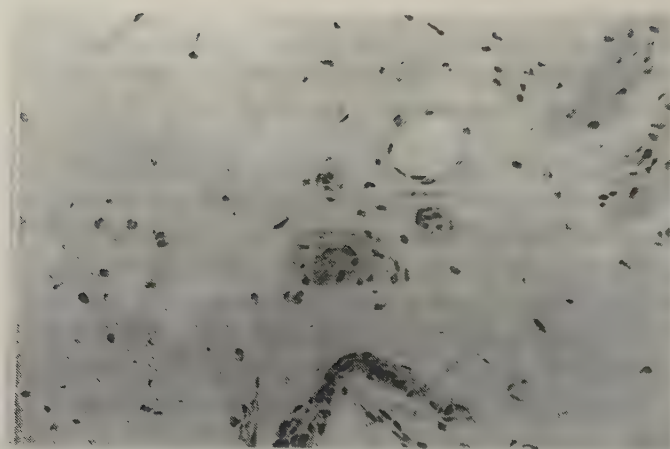
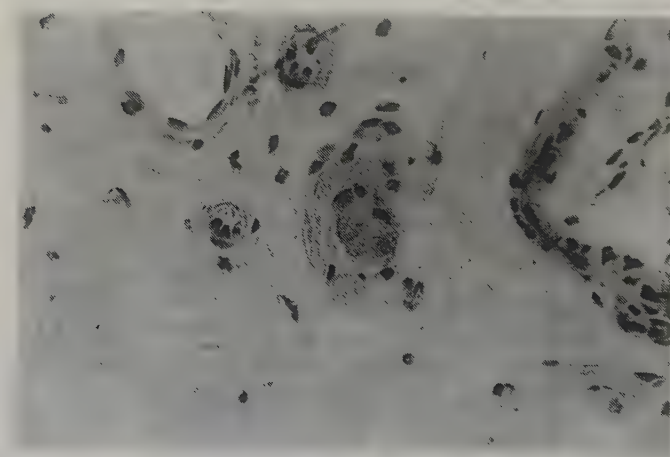


Abb. 24



a



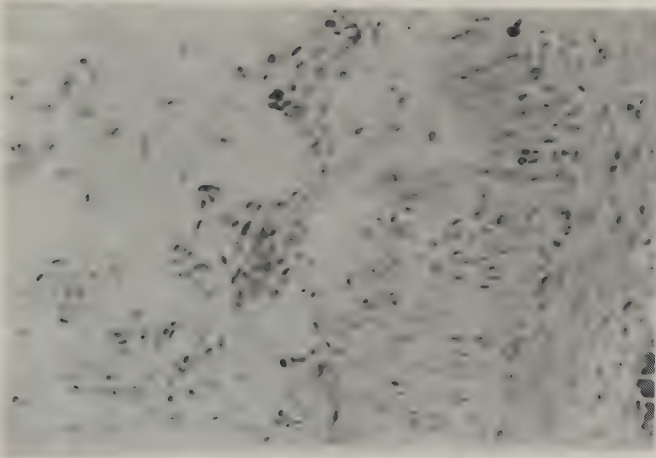
b

Abb. 25 a und b

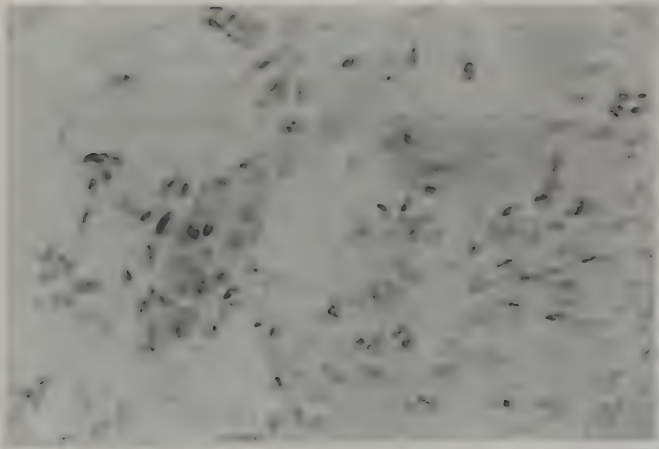
Zwei von Nervenfasern ummauerte Ganglienzellen in
der Submucosa (D 260/72); Gruppe 4

a HE; 5 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2

b HE; 5 cm über Anocutanlinie; Vergr. 40 x 3,2



a



b

Abb. 26 a und b

Nervenzellgruppe des Plexus submucosus mit einem heranführenden und die Ganglienzellen teilweise umschließenden Nervenfaserbündel (D 297/72); Gruppe 4

a HE; 14 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2

b HE; 14 cm über Anocutanlinie; Vergr. 40 x 3,2

Entsprechend ihren Ganglienzellveränderungen konnten wir diese 144 Kinder in zwei etwa gleich große und eine wesentlich kleinere Gruppe unterteilen: Bei 60 Kindern waren die Ganglienzellen lediglich zu klein, und bei 67 Kindern waren die ebenfalls zu klein geratenen Nervenzellen zusätzlich gar nicht oder nur schwach mit NADH angefärbt. Bei den restlichen 17 Kindern hingegen fiel eine bunte Mischung aus extrem großen und sehr kleinen Ganglienzellen auf, die jeweils zum Teil kräftig, zum Teil nur blaß angefärbt waren (Abb. 27).

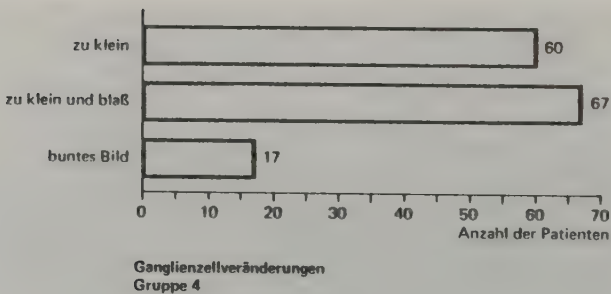


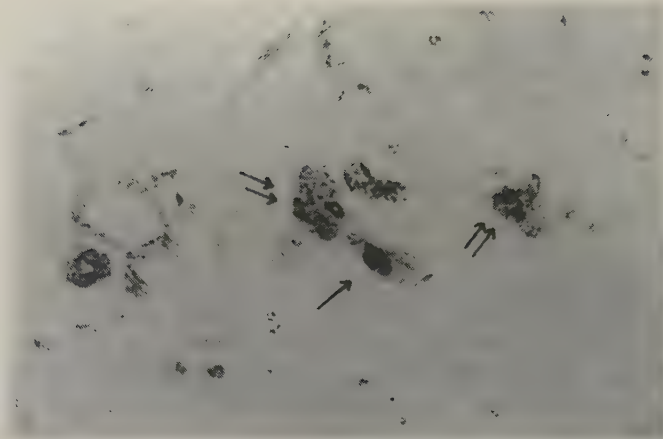
Abb. 27

Teilweise fanden sich in einer Schnittebene direkt nebeneinander so unterschiedlich gestaltete Nervenzellen, teilweise waren auch die Ganglienzellen der Submucosa völlig unauffällig, die des Plexus myentericus aus demselben Präparat hingegen klein und

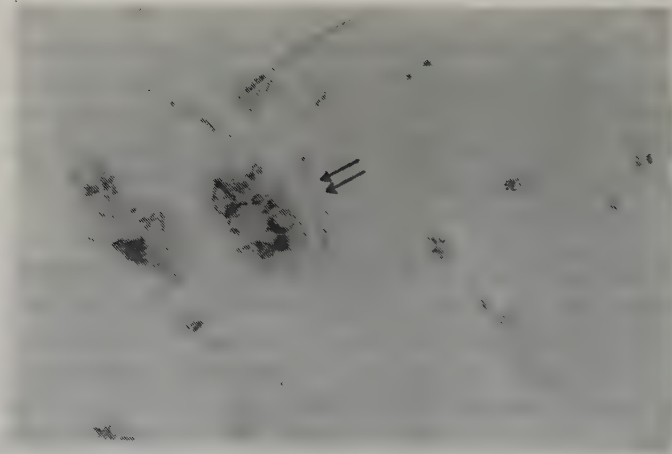
bizarr, und teilweise fanden sich in der einen Schnittebene nur veränderte, in der nächst höheren oder tieferen Ebene hingegen nur normale Ganglienzellen (Abb. 28, 29, 30 und 31). Alle 17 Kinder mit einem so bunten Nervenzellbild hatten gleichzeitig eine Anhäufung von dicken Nervenfaserbündeln in der Submucosa, die der kräftigen Acetylcholinesterase-Reaktion entsprach. 12 dieser Kinder erschienen uns aufgrund ihrer hohen Nervenzellzahl und deren atypischer Verteilung hochgradig verdächtig auf eine Neuronale Colondysplasie. Auch die Gefäße der Submucosa, das Bindegewebe der Darmschleimhaut und ihre entzündliche Infiltration waren in allen diesen Fällen deutlich gesteigert.

Insgesamt fanden wir bei 24 Kindern Ganglienzellen nicht nur in der Submucosa und dem Plexus myentericus, sondern auch in der Lamina muscularis mucosae, zweimal auch in der Mucosa, einmal verstreut in der Lamina muscularis propria, und einmal sahen wir sogar eine Ganglienzelle inmitten eines großen Lymphfollikels.

Die Auswertung der übrigen histologischen Kriterien zeigte bei den Blut- und Lymphgefäßen, der Lamina muscularis mucosae und dem Bindegewebe in jeweils mehr als einem Drittel der Fälle einen Normalbefund. Nur eine entzündliche Infiltration des Darmes mußte - häufig sogar in recht starker Ausprägung - bei der überwiegenden Mehrheit der Kinder festgestellt werden. Einen auf eine Vaskuläre Hamartie verdächtigen Befund erhoben wir bei 12 Kindern, eine sehr starke Fibrose der Darmschleimhaut fanden wir bei 26 Kindern, und die Lamina muscularis mucosae zeigte in 21 Fällen außer einer Verbreiterung eine Umwandlung in eine Ring- und Längsmuskelschicht (Abb. 32).



a



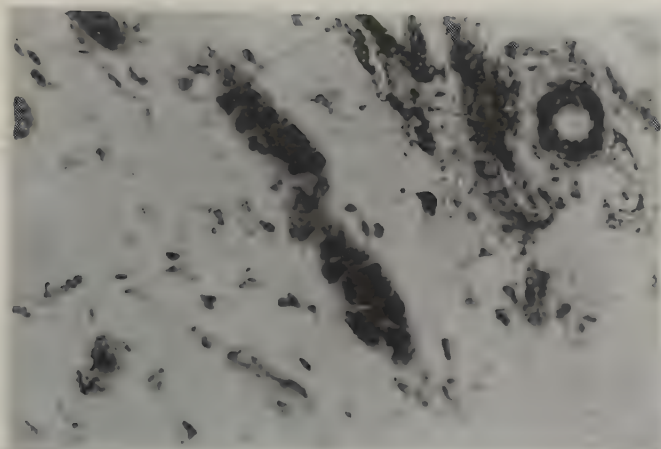
b

Abb. 28 a und b

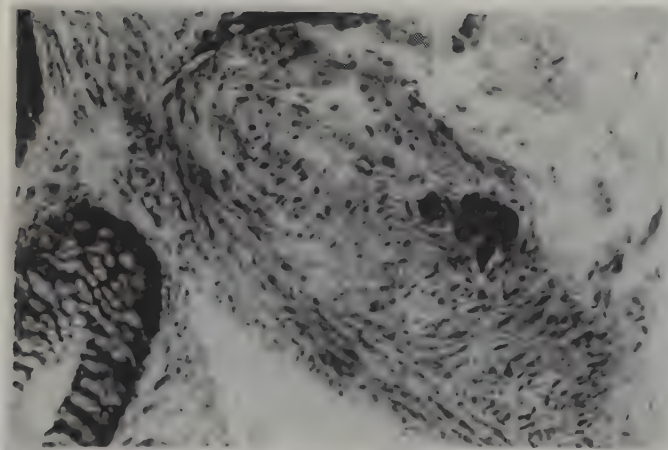
Eine normale (I) und etliche viel zu kleine, blaß gefärbte (II) Ganglienzellen in der Submucosa derselben Schnittebene (D 61/76); Gruppe 4

a NADH; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2

b NADH; 2 cm über Anocutanlinie; Vergr. 40 x 3,2



a



b

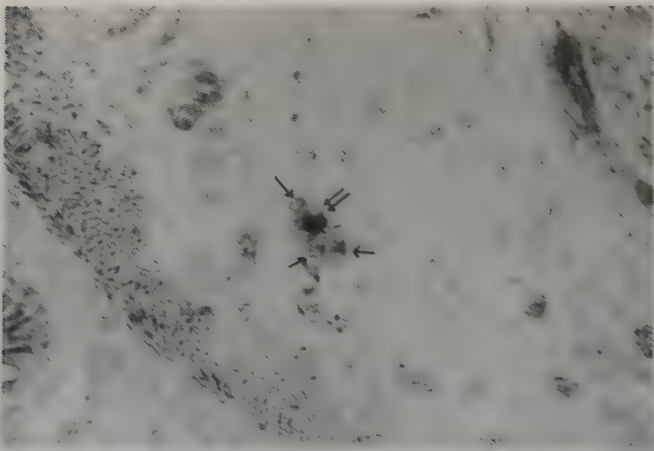
Abb. 29 a und b

Nebeneinander von großen und kleinen, aber stets kräftig gefärbten Nervenzellen in derselben Schnittebene; Plexus submucosus (D 622/80); Gruppe 4

a und b NADH; 10 cm über Anocutanlinie
Vergr. 25 x 3,2



a



b

Abb. 30 a und b

Nur vereinzelte, annähernd normal große (↑↑) Ganglienzellen neben mehreren extrem kleinen, nur schwach gefärbten Ganglienzellen (↑) (D 627/77); Gruppe 4

a und b NADH; 5 cm über Anocutanlinie

Vergr. 25 x 3,2

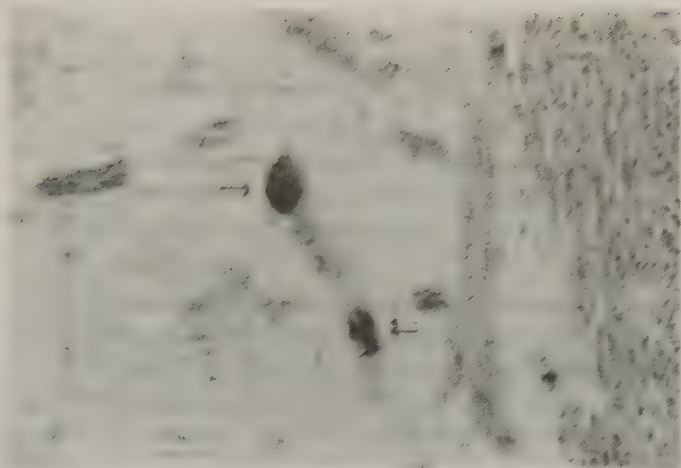
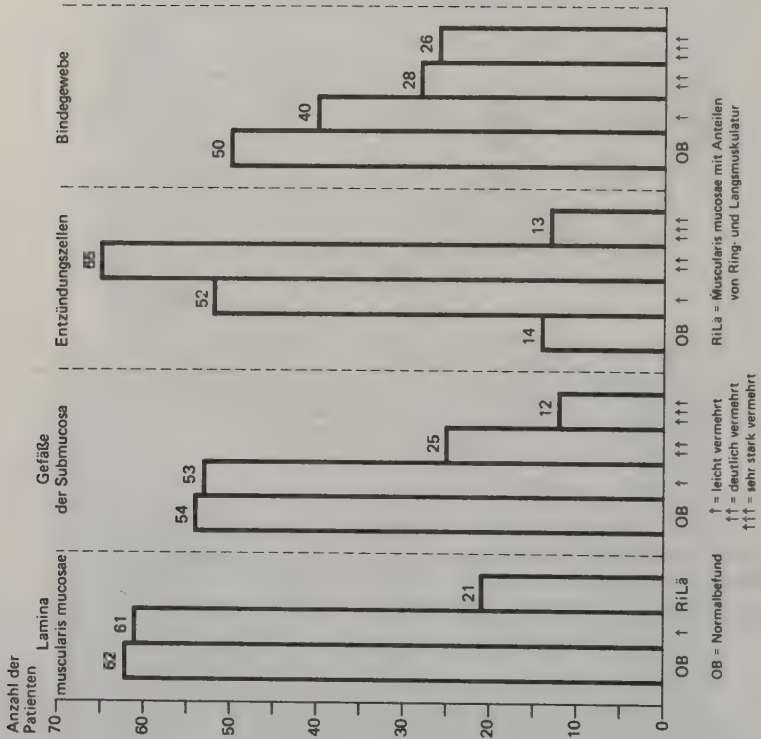


Abb. 31

1. eine isolierte Langfaserzelle (I) neben zwei sehr
kleinen Langfaserzellen (II); (O 625/80); Gruppe 4
NAOH; 10 cm über Anocutanlinie; Vergr. 25 x 3,2



Übrige histologische Befunde (Gruppe 4)

Nach dem Vergleich der anderen Untersuchungsergebnisse mit den histologischen Befunden hatte die ursprüngliche klinische Diagnose bei 23 Kindern dieser Gruppe Morbus Hirschsprung und bei 29 Kindern Hypoganglionose gelaute. Ebenfalls bei 29 Kindern war eine habituelle bzw. psychogene Obstipation diagnostiziert worden, bei 23 Kindern eine Analsphincter-achalasie, bei 9 Kindern ein tiefes ultrakurzes Segment und bei 10 Kindern eine alimentäre Obstipation. In 15 Fällen war die Ursache für die chronische Obstipation ungeklärt geblieben. 6 Kinder hatten andere Erkrankungen, das eine eine Analstenose, ein anderes ein Sigma mobile, das dritte eine granulomatöse Entzündung im Sinne eines Morbus Crohn; zwei weitere Kinder hatten eine Neuronale Colondysplasie und das letzte eine Vaskuläre Hamartie (Abb. 33).

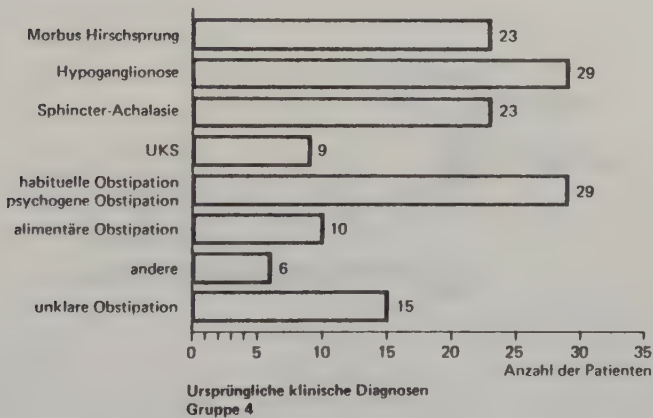


Abb. 33

5.3.5. Gruppe 5

Aganglionose ohne Erhöhung der Acetylcholinesterase-Aktivität

Bei der mikroskopischen Nachuntersuchung der Präparate fanden wir bei 14 Kindern in mindestens einer Schnittebene keine Ganglienzellen, ohne daß die Acetylcholinesterase-Reaktion jedoch erhöht gewesen wäre. Es handelte sich um 4 Jungen und 10 Mädchen. Nur bei 5 Kindern dieser Gruppe sahen wir in der aganglionären oder einer benachbarten Zone zusätzlich dicke Nervenfaserbündel in der Submucosa (Abb. 34), die in einem Falle wieder zur Ummauerung von Ganglienzellen führten (Abb. 35). Diese 5 Kinder waren alle Mädchen.

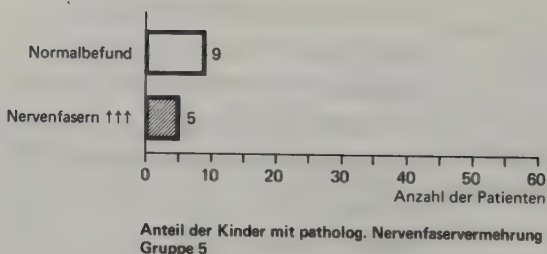


Abb. 34

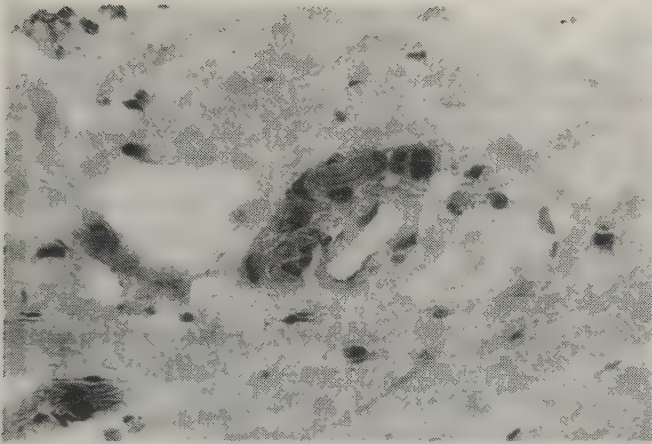


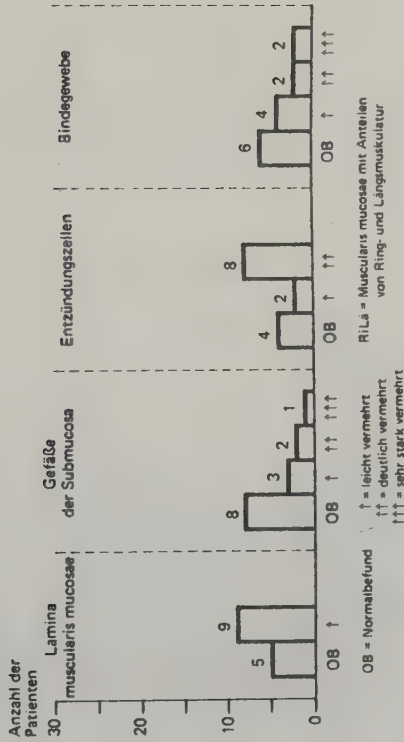
Abb. 35

Von dicken Nervenfasern umschlossene Ganglienzelle
(D 3/82); Gruppe 5

HE; 4 cm über Anocutanlinie; Vergr. 40 x 3,2

Ektop außerhalb der Submucosa bzw. des Plexus myentericus gelegene Ganglienzellen fanden wir bei keinem dieser 14 Kinder.

Bei der weiteren histologischen Begutachtung fiel wiederum eine deutliche entzündliche Infiltration der Schleimhaut in mehr als der Hälfte der Fälle auf. Ebenso war die Lamina muscularis mucosae bei der Überwiegenden Mehrheit der Kinder verbreitert; eine Umwandlung in eine Ring- und Längsmuskelschicht zeigte sich jedoch bei keinem Kind. Die Gefäße der Submucosa waren bei dem größten Teil der Kinder unauffällig und nur in einem Falle so stark vermehrt und dilatiert, daß eine Vaskuläre Hamartie vermutet werden mußte. Das Bindegewebe der Darmschleimhaut war bei 6 Kindern nicht vermehrt und nur bei 2 Kindern im Sinne einer starken Fibrose verändert (Abb. 36).



Übrige histologische Befunde (Gruppe 5)

Nach dem Vergleich der histologischen mit den klinischen, tonometrischen und röntgenologischen Untersuchungsbefunden hatte dann ursprünglich die endgültige klinische Diagnose bei 8 Kindern, also in mehr als der Hälfte der Fälle, Morbus Hirschsprung und bei einem Kind Hypoganglionose gelautet. Bei 3 Kindern war eine habituelle bzw. psychogene Obstipation diagnostiziert worden und bei weiteren 2 Kindern eine alimentäre Obstipation (Abb. 37).

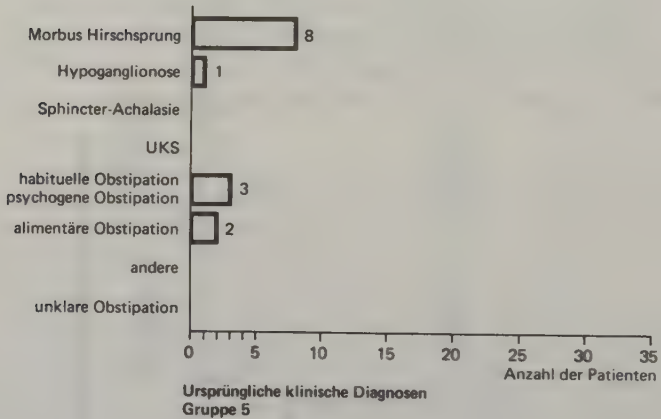


Abb. 37

5.3.6. Gruppe 6

Aganglionose mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion (-Morbus Hirschsprung-)

27 Jungen und 17 Mädchen zeigten bei der Nachuntersuchung der histologischen Präparate das klassische Bild des Morbus Hirschsprung: Es fanden sich in mindestens einer Schnittebene keine Ganglienzellen und gleichzeitig eine starke Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion (Abb. 39 und 40). Bei 29 Kindern sahen wir zusätzlich pathologisch verdickte Nervenfaserverstränge (Abb. 38).

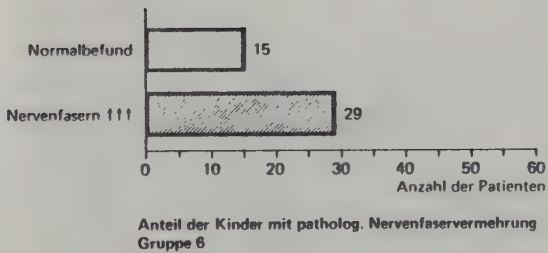
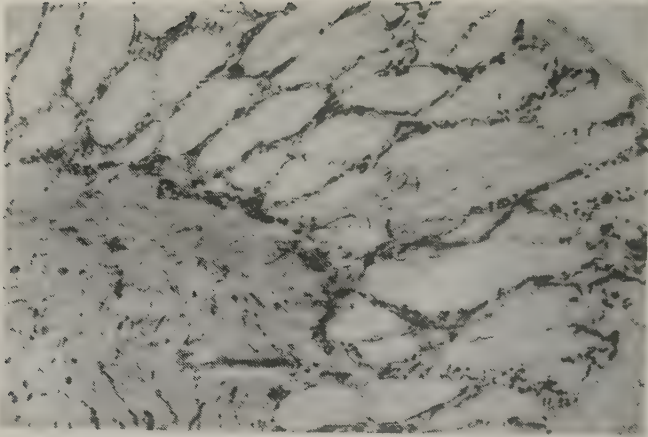
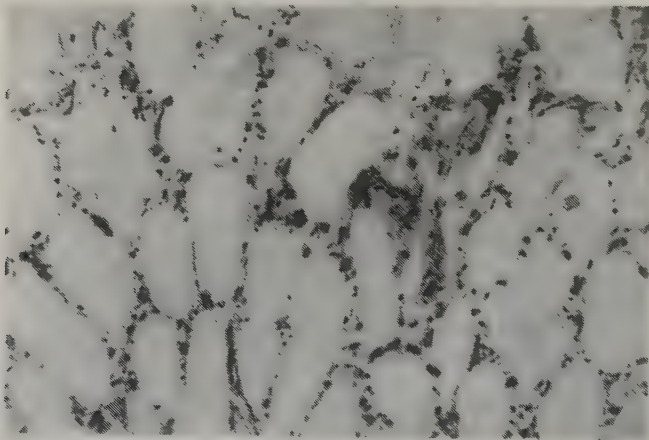


Abb. 38



a



b

Abb. 39 a und b

Sehr stark gesteigerte Acetylcholinesterase-Reaktion
bei Morbus Hirschsprung; Gruppe 6

- a D 314/76; AchE; 2 cm über Anocutanlinie;
Vergr. 10 x 3,2
- b D 645/75; AchE; 5 cm über Anocutanlinie;
Vergr. 10 x 3,2

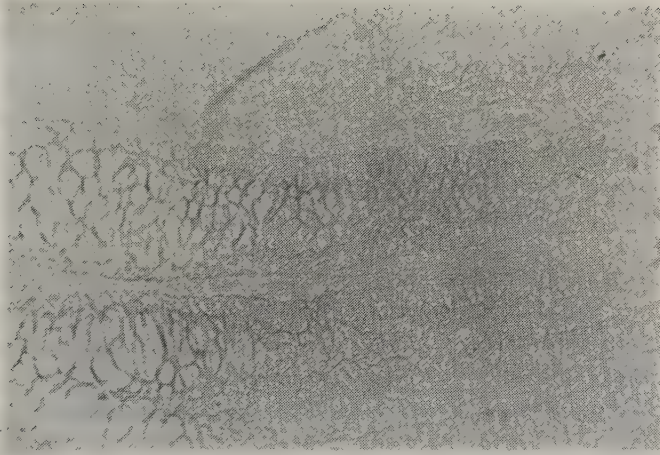


Abb. 40

Zum Vergleich: Normale Acetylcholinesterase-Reaktion:
Man erkennt nur schwach die Konturen der Schleimhaut,
jedoch keine dunkel gefärbten Nervenfasern in der La-
mina propria mucosae (D 568/80)

AchE; Anus praeter; Vergr. 25 x 3,2

Atypisch lokalisierte Ganglienzellen in Nachbarbezirken der Aganglionose fanden wir bei 5 Kindern: In 3 Fällen lagen die Ganglienzellen in der Lamina muscularis mucosae und bei 2 Kindern verstreut in der Lamina muscularis propria.

Ferner fanden wir bei 21 Kindern, also in fast der Hälfte der Fälle, morphologisch oder enzymhistochemisch veränderte Ganglienzellen in den an die Aganglionose angrenzenden Schnittebenen.

Auffällig bei den übrigen histologischen Kriterien war bei den Kindern mit Morbus Hirschsprung vor allem, daß weit mehr als die Hälfte der Kinder eine deutlich bis sehr stark ausgeprägte Fibrose der Darmwand aufwiesen. Auch die Lamina muscularis mucosae war bei der Mehrheit dieser Kinder verbreitert; in drei Fällen zeigte sich eine Umwandlung in eine Ring- und Längsmuskelschicht. Häufig war bei den Kindern mit Morbus Hirschsprung auch wieder eine entzündliche Infiltration der Schleimhaut zu beobachten. Nur 6 Kinder zeigten in dieser Hinsicht einen unauffälligen Befund. Die Blut- und Lymphgefäße der Submucosa hingegen waren bei drei Vierteln nicht oder nur leicht vermehrt und nur in 5 Fällen auf eine Vaskuläre Hamartie verdächtig (Abb. 41).

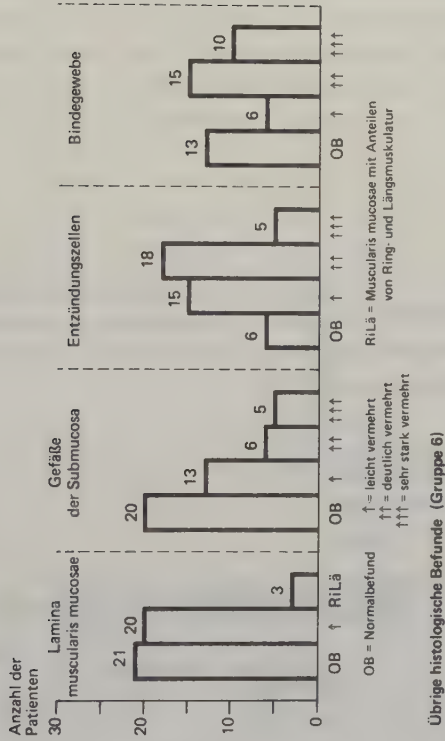


Abb. 41

Ursprünglich hatte dann nach dem Vergleich der histologischen mit den anderen Untersuchungsergebnissen die endgültige klinische Diagnose bei 35 Kindern auch Morbus Hirschsprung und bei 5 Kindern ultrakurzes aganglionäres Segment gelautet. Nur bei 2 Kindern war zunächst eine habituelle bzw. psychogene Obstipation angenommen worden, und in je einem Falle waren die Diagnosen Hypoganglionose und Analsphincterachalasie gestellt worden (Abb. 42).

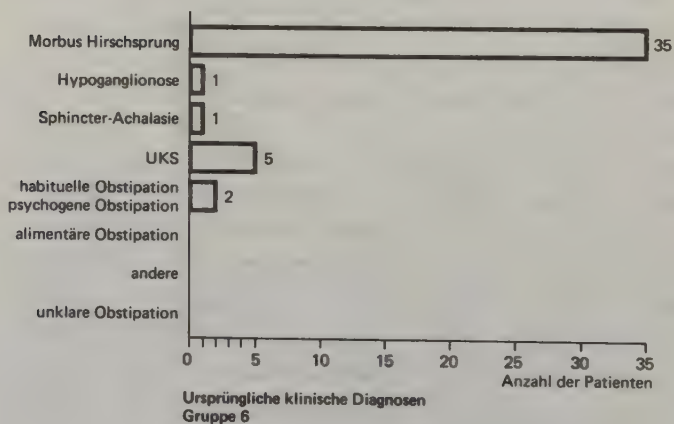


Abb. 42

5.3.7. Histologisch nicht beurteilbare Fälle

Bei 13 Jungen und 8 Mädchen war unserer Meinung nach keine zuverlässige histologische Beurteilung möglich: Bei 16 von diesen Kindern war in allen Schnittebenen nur Mucosa getroffen worden, so daß nur über die Acetylcholinesterase-Reaktion eine Aussage gemacht werden konnte; sie war bei 9 Kindern unauffällig, bei 6 Kindern erhöht und bei einem Kind nicht zu beurteilen. Bei 3 weiteren Kindern war die Einbettung der Präparate offenbar nicht korrekt durchgeführt worden und eine Beurteilung wegen einer bereits fortgeschrittenen Lysis der Schleimhaut nicht mehr möglich. Bei 2 Kindern konnte aus dem vorliegenden Material keine Aussage über die Schnittebene und die angeschnittenen Strukturen der Darmschleimhaut gemacht werden (Abb. 43).

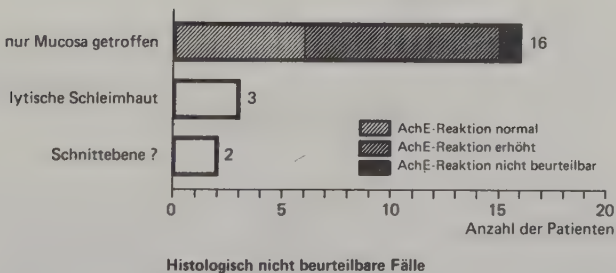


Abb. 43

Nach dem Vergleich der unbefriedigenden histologischen mit den klinischen, tonometrischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnissen hatte dann die endgültige klinische Diagnose ursprünglich bei 8 Kindern Morbus Hirschsprung gelautet. Bei jeweils 2 Kindern waren die Diagnosen Hypoganglionose und Analsphinkter-Achalasie gestellt worden. Ein Kind hatte eine andere Erkrankung, nämlich eine Malrotation (Abb. 44)

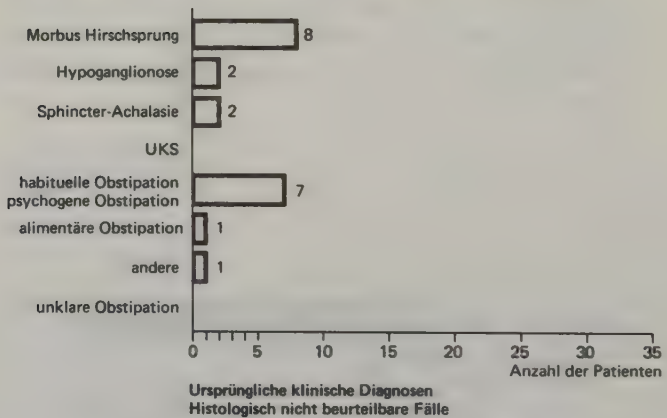


Abb. 44

6. DISKUSSION

6.1. DISKUSSION DER BEFUNDE

6.1.1. Bedeutung der histologischen Gruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden 4139 histologische und enzymhistochemische Präparate aus den Enddarmbiopsien von 388 Kindern, die wegen einer chronischen Obstipation in Behandlung waren, mikroskopisch nachuntersucht und neu befundet. Dabei wurden nach dem Ganglienzellbild und dem Verhalten der Acetylcholinesterase-Reaktion sechs histologische Gruppen aufgestellt:

6.1.1.1. Gruppe 1

Bei allen Kindern, die in diese Gruppe gehören, fanden sich in sämtlichen untersuchten Schnittebenen normale Ganglienzellen, und die Acetylcholinesterase-Reaktion war nicht erhöht. Es handelte sich um 39 Kinder, das entspricht etwa 10 % des untersuchten Patientengutes. In ähnlichen Untersuchungen von LUDVÍKOVSKÝ und LUKÁŠ hatten 50 % der Kinder mit der Symptomatik eines Morbus Hirschsprung keine histologischen Veränderungen (58), bei ELEMA, DE VRIES und VOS waren es sogar mehr als 50 % (23).

Diese Kinder hatten also keinen Morbus Hirschsprung, sondern ein Krankheitsbild, das EHRENPREIS als Pseudo-Hirschsprung's-Disease bezeichnet hat (22). Hier müssen andere Untersuchungsmethoden wie Tonometrie, Kolonkontrasteinlauf und vor allem auch die Klinik Aufschluß geben, ob es sich beispielsweise um eine habituelle oder psychogene, eine alimentäre oder eine durch eine Analsphinkter-Achalasie hervorgerufene Obstipation handelt. LASSMANN führt als weitere

Ursache für die Symptomatik einer Hirschsprung'schen Erkrankung mit unauffälligem histologischen und enzymhistochemischen Befund speziell im Neugeborenenalter den sogenannten funktionellen Dickdarmmyleus des Neugeborenen auf, der dem Flexura-lienalis-Syndrom entspricht, und diskutiert als Ursache für dieses Krankheitsbild eine Reifungsstörung oder Immigrationsretardierung der Ganglienzellen (54).

6.1.1.2. Gruppe 2

Bei 36 Kindern fanden wir zwar normale Ganglienzellen, jedoch zeigte sich gleichzeitig eine deutliche Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion. Ähnliche Beobachtungen machten HOLSCHNEIDER, HECKER und FENDEL (43). Auffällig ist ferner in dieser Gruppe, daß bei fast allen Kindern verdickte Nervenfaserbündel in der Submucosa bereits in der HE-Färbung nachgewiesen werden konnten. Diese Beobachtung spricht gegen die Auffassung verschiedener Autoren, daß es sich bei der Kombination eines normalen Ganglienzellbildes mit erhöhter Acetylcholinesterase-Reaktion um eine falsch-positiv bestimmte Acetylcholinesterase-Reaktion bei zu oberflächlicher Biopsie (62) oder nach Traumatisierung der Probe (63) handle. Andere Autoren konnten oben genannte Konstellation in ihrem Patientengut nicht beobachten (23, 58), WILLITAL fand sie bei Kindern mit Enterocolitis (107). Unserer Auffassung nach könnte die Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion und das vermehrte Auftreten von dicken Nervenfaserbündeln aber auch für eine Störung der Funktion der Ganglienzellen oder eine Störung der Übertragung von nervalen Impulsen (falscher Transmitter?) sprechen, was schließlich wie bei der Aganglionose zur Nervenfaserverproliferation führt.

6.1.1.3. Gruppe 3

In diese Gruppe gehörten 90 Kinder, bei denen sich in mindestens einer Schnittebene Ganglienzellen fanden, die in Zahl, Form, Größe oder enzymatischem Verhalten von der Norm abwichen; die Acetylcholin-esterase-Reaktion war jedoch nicht erhöht.

Es lassen sich verschiedene Krankheitsbilder mit diesem histologischen Bild unterscheiden:

a) die Hypoganglionose, die charakteristischerweise mit einer Verminderung der Ganglienzellzahl und der Plexuszahl und -fläche (18) einhergeht und nach Ansicht der meisten Autoren durch eine normale Acetylcholinesterase-Reaktion und ein Fehlen von dicken Nervenfaserbündeln gekennzeichnet ist (3, 63, 65, 66, 67). MUNAKATA, OKABE und MORITA differenzieren die Hypoganglionose bei Neugeborenen, die von einer normalen Acetylcholinesterase-Reaktion begleitet sein soll, von derjenigen älterer Kinder, die mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion einhergehen soll, und fanden außerdem vermehrt Nervenfasern in den Darmwandbiopsien bei Kindern mit Hypoganglionose (75). Auch GULOTTA und STRAATEN weisen auf ein Nebeneinander von gesteigerter und normaler Acetylcholinesterase-Reaktion bei der Hypoganglionose hin (30).

b) die Reifungsstörung, die nach Ansicht aller Autoren durch fehlende Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion und ebenfalls normale Nervenfaserdichte gekennzeichnet ist. Die unreifen Ganglienzellen sind typischerweise zu klein, monopolar und ähneln Lymphocyten (53, 63). Ihre Zahl und Verteilung ist normal (75). Nach BUGHAIGHIS und EMERY gehören jedoch zur Diagnose der Reifungsstörung auch stets andere klinische Zeichen der Unrei-

fe hinzu (12), und auch im KONGRESSBERICHT über den internationalen spanisch-skandinavischen Kinderchirurgienkongreß in Madrid 1972 (51) wird darauf hingewiesen, daß die histologische Differentialdiagnose zwischen Hypoganglionose und Reifungsstörung schwierig sein kann. Mehrere Autoren betonen eine physiologische Ausreifung der Ganglienzellen nach der Geburt, die zwar durch verminderte Größe der Ganglienzellen gekennzeichnet ist, jedoch nicht mit Funktionseinbußen einhergeht (24, 44, 59, 102).

c) sekundäre Ganglienzellschäden, die durch Hypoxie, Entzündungen, Toxine etc. verursacht werden (18, 80) und in der Regel zwar durch eine normale Acetylcholinesterase-Reaktion (66), aber eine deutliche Nervenfaservermehrung gekennzeichnet sind (53, 82, 93). LASSMANN beschreibt die granuläre Degeneration der Nervenzellen in Verbindung mit einer Faserproliferation als typische Degenerationsform im vegetativen Nervensystem (53), und ORESTAND weist besonders auch auf das veränderte Färbeverhalten sekundär geschädigter Ganglienzellen hin (82). SCHWEIZER, PFEIFFER, DEHMICHEN und HUENGES fanden als charakteristisches histologisches Bild bei sekundären Ganglienzellschäden ein Nebeneinander von normalen und degenerierten, zum Teil auch versprengten Ganglienzellen, eine Vermehrung von Nervenfasern und ein unterschiedliches Verhalten der Acetylcholinesterase-Reaktion (93).

d) andere

Ferner ist immer zu bedenken, daß oben genanntes histologisches Bild auch aus einer hypoganglionären Übergangszone zwischen dem aganglionären Segment und dem normalen Darm stammen kann (59, 67), und es muß darauf geachtet werden, daß bei sehr weit distal entnommenen Biopsien das Präparat nicht aus der physio-

logischen hypoganglionären Zone am Analkanal stammt. Längenangaben dieser Zone schwanken zwischen 5 und 20 Millimeter (35, 37, 62, 77, 102, 109). Ebenfalls denkbar wäre es, daß es sich um eine Neurofibromatose des Darmes handelt, die nach TERNBERG und WINTERS mit einer Verminderung der Ganglienzellzahl bei gleichzeitiger extremer Vermehrung der Nervenbündel im Plexus Auerbach einhergeht (99).

6.1.1.4. Gruppe 4

Bei sämtlichen 144 Kindern, die in diese Gruppe gehörten, fanden wir veränderte Ganglienzellen in Verbindung mit einer Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion. In 76 % der Fälle bestand gleichzeitig eine pathologische Vermehrung von dicken Nervenfaserbündeln, wie sie auch beim Morbus Hirschsprung beobachtet werden.

Wiederum lassen sich verschiedene Krankheitsbilder unterscheiden, zu denen dieses histologische Bild paßt:

- a) die Neuronale Colondysplasie, die nach der klassischen Definition von MEIER-RUGE gekennzeichnet ist durch
 1. eine Hyperplasie der Plexus submucosus et myentericus
 2. eine Hypoplasie der sympathischen Innervation des Darmes
 3. eine Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion
 4. Ektopien von Ganglienzellen
 5. eventuell auch Ektopien von glatter Muskulatur (64, 65, 66, 68)

Auch alle anderen Autoren stimmen in der Ansicht überein, daß bei der Neuronalen Colondysplasie die Acetylcholinesterase-Reaktion gering- bis mittelgradig gesteigert und die Zahl der Ganglienzellen

deutlich vermehrt ist (3, 30, 50, 73, 85, 88, 111), postulieren aber nicht in jedem Falle Ganglienzell-ektopien zur Diagnosestellung. Auch MEIER-ROSE erweitert in einer neuen Arbeit (63) seine Definition für die Neuronale Colondysplasie entscheidend, indem er für die Diagnosestellung lediglich eine Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion in Verbindung mit der Anwesenheit von Ganglienzellen fordert und die große Zahl, abnorme Größe und ektope Lage der Nervenzellen nur noch als mögliche weitere Kennzeichen nennt. Uns erscheint es sinnvoller, in der bloßen Kombination von geschädigten Ganglienzellen mit einer Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion und einer möglichen Vermehrung von Nervenfasern ein eigenständiges Krankheitsbild zu sehen, das auf einer Funktionsstörung der Ganglienzellen beruht und beispielsweise als

b) die Dysganglionose

bezeichnet werden könnte. Sie findet ihre Ursache in den meisten Fällen sicherlich durch toxische oder hypoxische Schädigung der Ganglienzellen in der prae-, peri- oder postnatalen Phase (15, 90, 93), wobei nicht immer eindeutig wird geklärt werden können, ob die genannten histologischen Veränderungen der chronischen Obstipation zugrundeliegen oder durch sie hervorgerufen worden sind. Histologisches Kriterium für die Dysganglionose ist unserer Ansicht nach in erster Linie die gestörte enzymhistochemische Anfärbbarkeit der Ganglienzellen in Verbindung mit einer Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion.

c) andere

Nach Ansicht mancher Autoren kann auch die Hypoganglionose mit einer Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion einhergehen (30, 70, 78); nach MUKAKATA, OKABE und MORITA findet sich bei der Hypoganglionose

se älterer Kinder stets eine Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion, während diese bei der Neugeborenen-Hypoganglionose nicht zu finden ist (75). Auch die Übergangszone am proximalen Ende eines aganglionären Segments kann mit einer Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion einhergehen (70, 78) und histologisch und histochemisch einer Neuronalen Colondysplasie sehr ähnlich sein (55).

6.1.1.5. Gruppe 5

In diese Gruppe gehörten 14 Kinder, bei denen in den vorliegenden histologischen Präparaten keine Ganglienzellen gefunden werden konnten, die Acetylcholinesterase-Reaktion jedoch völlig normal war. Auffälligerweise waren nur bei einem Drittel dieser Kinder pathologisch vermehrte Nervenfaserbündel zu finden. In allen anderen Gruppen hingegen waren es weit mehr als die Hälfte.

Die meisten Autoren bewerten derartige Befunde als falsch-negative Reaktion der Acetylcholinesterase bei Morbus Hirschsprung. Solche falsch-negativen Resultate treten besonders bei Neugeborenen, zu weit proximal entnommenen Biopsien und großen Lymphfollikeln im Präparat auf (25, 36, 63). MEIER, WILLITAL und KREBS sowie MARTINEZ-ALMOYNA R. und MONEREO G. weisen noch besonders auf einen methodischen Fehler hin: Fehlende Unterkühlung des Präparats nach der Entnahme führt zum Abbau der spezifischen Esterasen und damit zur falsch-negativen Acetylcholinesterase-Reaktion (60, 62). Gegen die Auffassung, daß bei allen 14 Kindern dieser Gruppe die Acetylcholinesterase-Reaktion ein falsch-negatives Resultat ergeben hat, spricht jedoch, daß bei diesen Kindern auch im HE-Schnitt dicke Nervenfaserbündel relativ selten zu sehen waren. Vielmehr könnte es sich beispiels-

weise um eine kombinierte Schädigung der muralen und extramuralen Ganglienzellen handeln, die dazu führt, daß es nicht zur kompensatorischen Faservermehrung bei Aganglionose kommen kann.

Andere Autoren rechnen oben genannten Befund nicht der Hirschsprung'schen Krankheit zu (58, 70, 101). LUDVÍKOVSKÝ und LUKÁŠ beispielsweise sind der Meinung, daß die Ganglienzellen in der Submucosa nicht so dicht liegen müßten, daß sie auch in jeder Schnittebene zu finden seien (58).

ELEMA, DE VRIES und VOS betonen, daß bei fast jedem Morbus Hirschsprung das Übergangsstück zwischen aganglionärem und normalem Darm oben genannten Befund aufweise, da die Aganglionose meist etwas weiter nach proximal reiche als die Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion (23).

Nur wenige Autoren sind wie wir der Auffassung, daß die Kombination einer Aganglionose mit einer normalen Acetylcholinesterase-Reaktion eine seltene, aber durchaus mögliche Variante der Hirschsprung'schen Erkrankung sein kann (33, 43, 54, 96).

6.1.1.6. Gruppe 6

Diese letzte Gruppe bestand aus 44 Kindern, bei denen wir keine Ganglienzellen und eine starke Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion fanden. 11,3 % der 388 histologisch nachuntersuchten Kinder hatten also einen Morbus Hirschsprung im Sinne der klassischen Definition. MEIER, WILLITAL und KREBS diagnostizierten bei 302 Kindern mit chronischer Obstipation in 17,2 % einen Morbus Hirschsprung (62).

Wie aus den vorliegenden Untersuchungen hervorgeht, ist es jedoch notwendig, sowohl das Ganglienzellbild als auch die Acetylcholinesterase-Reaktion zu beurteilen, um diese Diagnose zu stellen (54, 58, 65).

6.1.2. Bedeutung der Faservermehrung

Eine pathologische Vermehrung von dicken Nervenfaserbündeln beobachteten wir bei 67,8 % aller nach-untersuchten Kinder mit einer chronischen Obstipation, wobei sämtliche histologischen Gruppen betroffen waren. Der Anteil war besonders groß in der Gruppe 2, also bei den Kindern mit einer Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion trotz unauffälliger Ganglienzellen, und besonders klein in der Gruppe 5, also bei den Kindern mit einer Aganglionose ohne Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion. Demnach korrelierte die Menge der Nervenfasern im HE-Schnitt häufig mit dem Verhalten der Acetylcholinesterase-Reaktion (100) und kann als Kompensationsversuch des autonomen Nervensystems bei fehlender oder gestörter Funktion der Ganglienzellen angesehen werden.

Die Vermehrung dicker Nervenfaserbündel gehört neben dem Fehlen von Ganglienzellen und der Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion zu den klassischen Symptomen des Morbus Hirschsprung (1, 18, 59, 69, 77, 106), muß aber nicht in jedem Falle vorhanden sein (24). Die Nervenfasern sind häufig korkenzieherartig gewunden und haben neurinomartigen Charakter (62), wobei es nach Untersuchungen von BAUMGARTEN, HOLSTEIN und STELZNER zur Auflockerung des normalerweise dichten Perineuriums und zur Proliferation von Schwann'schen Zellen kommt (5). Genauere Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich um eine Proliferation von abnormen cholinergen und adrenergen Fasern handelt, während normalerweise vorhandene nicht-adrenerge Inhibitionsfasern fehlen (9, 10, 27, 91). Nach GARRETT, HOWARD und NIXON besteht ein unmittelbarer quantitativer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Morbus Hirschsprung und der An-

zahl der cholinergen Nervenfasern im aganglionären Segment (28).

Verschiedene Autoren beschreiben ferner eine Vermehrung der Nervenfasern auch in den der Aganglionose angrenzenden Bezirken (110). ALDRIGE und CAMPBELL weisen darauf hin, daß eine Proliferation von Nervenfasern auch in der physiologisch hypoganglionären Zone am Analkanal zu finden sei (2), und LASSMANN erwähnt die Faservermehrung im Zusammenhang mit einer granulären Degeneration der Nervenzellen als häufige Degenerationsform im autonomen Nervensystem (53).

MEIER-RUGE weist darauf hin, daß die Nervenfaserdichte im Darm nach distal physiologischerweise zunimmt und im unteren Rektum am größten ist (64, 66), und STACH warnt ausdrücklich davor, eine Hypertrophie der nervalen Elemente des Darmes im Sinne eines Morbus Hirschsprung fehlzudeuten, da die normale Darmschleimhaut an sich äußerst nervenreich sei (98).

6.1.3. Bedeutung der anderen histologischen Kriterien

6.1.3.1. Lamina muscularis mucosae

Sehr häufig, nämlich bei mehr als 50 % aller von uns nachuntersuchten Kinder, fanden wir eine Hypertrophie der Lamina muscularis mucosae, die nicht selten in eine Ring- und Längsmuskelschicht umgewandelt war. Sie kann wie die ebenfalls häufig zu beobachtende Hypertrophie der Lamina muscularis propria als Folge der chronischen Obstipation angesehen werden. Alle stenosierenden Prozesse im Darm führen zur proximalen Dilatation und, wenn sie längere Zeit bestehen, zur Hypertrophie der Wandmuskulatur (14, 33, 43). In Untersuchungen von OKAMOTO et al. wird allerdings

darauf hingewiesen, daß sekundäre toxische oder hypoxische Ganglienzellschäden keine Veränderungen der Lamina muscularis mucosae zur Folge haben (80). Dieser Auffassung müssen wir jedoch widersprechen. Wir sehen die Verdickung der Lamina muscularis mucosae als regelhaft auftretende Reaktion der Darmwand bei chronisch stenosierenden Prozessen an.

Eine Hypoplasie der Lamina muscularis mucosae, wie sie von MEIER-RUGE bei der Neuronalen Colondysplasie beschrieben wird (68), konnten wir nicht beobachten.

6.1.3.2. Gefäße

Hämangiomartige arteriovenöse Anastomosen und lymphangiomartige Wucherungen in der Darmschleimhaut können für eine chronische Obstipation verantwortlich sein, können aber auch zu schweren Malabsorptionssyndromen oder rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen führen (20, 52, 104).

Bei 6,2 % aller von uns nachuntersuchten Kinder bestand bei erheblicher Vermehrung der Blut- und Lymphgefäße der Verdacht auf eine solche Vaskuläre Hamartie. Besonders häufig fand sich dieser Verdacht in den Gruppen 2, 4 und 6, also in den drei Gruppen, die durch eine Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion gekennzeichnet sind. Dabei war der Befund relativ am häufigsten bei den Kindern mit Morbus Hirschsprung (Gruppe 6), gefolgt von den Kindern der Gruppe 2 (normale Ganglienzellen mit Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion). Das zeigt die enge Beziehung zwischen den Gefäßnerven und den intramuralen submucösen Plexus, auf die auch STACH hinweist (98).

6.1.3.3. Entzündungszellen

Bei der überwiegenden Mehrheit der von uns nachunter-

suchten Kinder fanden wir eine zum Teil sehr stark ausgeprägte entzündliche Reaktion der Schleimhaut. Diese rundzellige Infiltration des Darmes kann als Folge der durch die chronische Obstipation hervorgerufenen Permeabilitätsstörung der Blutgefäße der Schleimhaut angesehen werden (33, 43, 93). Schließlich führt die chronische Entzündung der Schleimhaut aber ihrerseits zur sekundären Ganglienzellschädigung und damit zur Störung der Funktion (72, 82), so daß ein Circulus vitiosus entsteht.

6.1.3.4. Bindegewebe

Eine lange bestehende chronische Obstipation führt über eine chronische Entzündung der Schleimhaut schließlich zur Fibrose der Darmwand (33, 43), die ihrerseits die Funktion beeinträchtigt und die chronische Obstipation verschlimmert (72). Auch bei der sekundär erworbenen Hypoganglionose kommt es nach Untersuchungen von REIFFERSCHIED et al. zur submucösen Fibrose und Vernarbung der gesamten Darmwand (87). Dem widersprechen Beobachtungen von OKAMOTO et al., die nach experimenteller Ausschaltung des Plexus myentericus keine Vermehrung des Bindegewebes fanden (80).

Wir beobachteten in unserem Patientengut bei mehr als einem Drittel aller Kinder eine unterschiedlich stark ausgeprägte Fibrose der Darmwand, die in der Gruppe 6, also bei den Kindern mit Morbus Hirschsprung, besonders häufig und besonders stark ausgeprägt war. Offensichtlich ist die Obstipation in dieser Gruppe in der Regel so stark, daß sie in wesentlich kürzerer Zeit als in den anderen Gruppen bereits zur Proliferation des Bindegewebes führt.

6.1.4. Korrelation der histologischen Ergebnisse mit den anderen Untersuchungsmethoden

Auf diese Thematik wird ausführlich in der Dissertationsschrift von Lino Negri eingegangen, der dasselbe Patientengut nach klinischen Gesichtspunkten analysiert hat. Hier sollen nur ganz kurz Gemeinsamkeiten und Unterschiede unserer histologischen Ergebnisse mit den ursprünglich gestellten klinischen Diagnosen herausgearbeitet werden. Die ursprünglichen klinischen Diagnosen entstanden nach dem Vergleich der Ergebnisse sämtlicher Untersuchungsmethoden wie klinischer Untersuchung, Kolonkontrasteinlauf, Tonometrie und Histologie und stimmen in großen Teilen mit unseren histologischen Ergebnissen überein:

In der Gruppe 1, also bei den Kindern, bei denen wir keinen auffälligen histologischen Befund erheben konnten, lauteten die klinischen Diagnosen überwiegend habituelle, psychogene oder alimentäre Obstipation oder muskuläre Achalasie, und in der Gruppe 6, also bei den Kindern mit Morbus Hirschsprung, war nur in 4 Fällen keine Aganglionose diagnostiziert worden. Auffällig ist, daß in der Gruppe 2, also bei den Kindern, bei denen wir lediglich eine Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion fanden, in fast einem Drittel die Ursache für die chronische Obstipation unklar geblieben war. Offensichtlich gibt es eine Funktionsstörung des Darmes, die bisher ausschließlich enzymhistochemisch zu erfassen ist. Bei der Gruppe 5, also den Kindern mit einer Aganglionose ohne Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion, bestätigten die anderen Untersuchungen in den meisten Fällen einen Morbus Hirschsprung. Besonders auffällig ist ferner die Vielfalt der klinischen Diagnosen in den großen Gruppen 3 und 4, also bei den Kindern mit morphologisch oder zahlenmäßig ver-

änderten Ganglienzellen. Hierbei widersprechen sich häufig die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsmethoden, so daß Histologie und Histochemie unabdingbare Voraussetzungen zur Diagnosestellung sind. Unserer Meinung nach müssen sich daher unbedingt die genannten Untersuchungsmethoden ergänzen, wobei gerade zur Klärung widersprüchlicher Befunde die Histologie und Histochemie eine herausragende Bedeutung haben.

6.2. DISKUSSION DER METHODIK

6.2.1. Art der Biopsieentnahme

Die vorliegende Arbeit zeigt deutlich, daß zur vollständigen histologischen und enzymhistochemischen Diagnostik bei der chronischen Obstipation im Kindesalter Schleimhautbiopsien gewonnen werden müssen, die einen ausreichend großen Submucosaanteil besitzen, um Ganglienzellen und Nervenfasern beurteilen zu können (6, 27, 51, 54, 58, 101, 102, 106, 107, 108, 110). Wir müssen energisch verschiedenen Autoren widersprechen, die der Ansicht sind, der Nachweis einer Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion reiche für die Diagnose eines Morbus Hirschsprung aus (11, 18, 23, 25, 34, 62, 71, 73). Mit dieser einen Untersuchung kann in klassischen Fällen der Verdacht auf einen Morbus Hirschsprung zwar nahegelegt werden, sämtliche anderen histologisch zu sichernden Erkrankungen aber, die, wie wir gezeigt haben, auch ohne eine Erhöhung der Acetylcholinesterase-Reaktion einhergehen können, entgehen dabei dem Nachweis. Auch MEIER-RUGE betont in verschiedenen Arbeiten immer wieder die Überlegenheit der Acetylcholinesterase-Reaktion in der Diagnostik der Hirsch-

sprung'schen Erkrankung, räumt allerdings ein, daß eine optimale Biopsie Submucosa enthalte, damit zusätzlich ein Ganglienzellnachweis versucht werden könne (63, 64, 65, 66, 69, 70).

Die von manchen Autoren angegebene, in Vollnarkose durchzuführende transmurale Schnittbiopsie des Darmes (26, 32, 45, 59) würden wir jedoch nicht als Routinemethode empfehlen. Sie ist mit einem zu hohen Aufwand verbunden, und für die histologische und histochemische Klassifikation der Erkrankungen aus dem Formenkreis des Morbus Hirschsprung reicht die Beurteilung der Ganglienzellen des Plexus submucosus aus.

In unserer Klinik wurden daher die Schleimhautproben mittels Zangenbiopsie entnommen, die ebenso wie die von verschiedenen Autoren propagierte Saugbiopsie (13, 77, 79) nur bei Kleinkindern und extrem unruhigen Kindern eine Narkose erfordert und auch sonst mit einem äußerst geringen Risiko behaftet ist. Unserer Ansicht nach können mittels der Zangenbiopsie mit einer im Vergleich zur Saugbiopsie größeren Zuverlässigkeit Präparate mit einem ausreichend großen Submucosa-Anteil gewonnen werden: Nur bei 16 der insgesamt 388 von uns histologisch nachuntersuchten Kinder war keine Submucosa im Präparat getroffen worden und damit eine genaue histologische Beurteilung unmöglich.

6.2.2. Bedeutung der Biopsiehöhe

Die Angaben über die optimale Biopsiehöhe zur Erfassung eines Morbus Hirschsprung schwanken in relativ weiten Grenzen (2, 35, 62, 77, 107). In jedem Falle sind jedoch stets mehrere Biopsien aus unterschiedlichen Höhen zu entnehmen. Dabei sollte die unterste Biopsie unmittelbar oberhalb des Analkanals entnommen werden, um ein tiefes ultrakurzes Segment ge-

benenfalls ausschließen zu können (6, 63, 65, 66), denn eine physiologisch aganglionäre Zone, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben wird (37, 56, 60, 62), existiert nach unseren Untersuchungen nicht. Ein^e Hypoganglionose des Sphincters und weniger Millimeter darüber kann dagegen als durchaus physiologisch angesehen werden (33, 102).

Es ist ratsam, die Biopsiehöhe zu standardisieren, beispielsweise wie in unserer Klinik bei Neugeborenen und Säuglingen aus 1 cm, 3 cm und 7 cm und bei älteren Kindern aus 2, 5 und 10 cm oberhalb der Linea dentata die Proben zu entnehmen, und nur gegebenenfalls durch zusätzliche Proben aus verdächtigen Bezirken zu ergänzen. MORGER und BERGER weisen außerdem darauf hin, daß die Biopsien möglichst aus der Rektumvorderwand entnommen werden sollten, da die Rektumhinterwand normalerweise weniger Ganglienzellen enthalte (74).

6.2.3. Schnelle Verarbeitung des Präparats

Um eine zuverlässige Aussage der histochemischen Färbemethoden zu erlangen, ist eine schnelle Weiterverarbeitung des Materials unabdingbare Voraussetzung. Sie sollte möglichst unmittelbar nach der Entnahme der Proben beginnen (13, 34, 51, 63, 64, 65), wie es in unserer Klinik routinemäßig praktiziert wird: Hier erfolgt die Verarbeitung des Biopsiematerials noch im Operationssaal durch die anwesende Assistentin des Instituts für Neuropathologie.

Die Acetylcholinesterase-Reaktion erbringt nur zuverlässige Ergebnisse, wenn das Präparat nach der Entnahme auf unter 4° C gekühlt und spätestens in den folgenden 12 Stunden verarbeitet wird; auch die

Präparate für die NADH-Färbung müssen innerhalb der ersten 24 Stunden aufgeschnitten sein (63, 65).

6.2.4. Färbefehler

Bei der Beurteilung der enzymhistochemischen Präparate gilt es abzuwägen, ob beobachtete Abweichungen von der Norm einem zufälligen oder systematischen Fehler bei der Herstellung des Präparats zuzuschreiben sind oder auf einer tatsächlichen funktionellen Störung des Darmes beruhen.

Fällt beispielsweise in der NADH-Färbung eine schwache oder fehlende Anfärbbarkeit der Ganglienzellen auf, wie wir sie in den Gruppen 3 und 4 häufig beobachtet haben, muß zunächst geprüft werden, ob die Proben innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Entnahme verarbeitet worden sind (65), bevor von einer Funktionsstörung der Ganglienzellen gesprochen werden kann. Ist das Präparat zu dünn aufgeschnitten worden ($<5\text{ }\mu\text{m}$), sind außer den Ganglienzellen auch sämtliche anderen Strukturen blasser gefärbt. Unter normalen Bedingungen werden die Ganglienzellen mit dieser Methode jedoch stets kräftig angefärbt (76). Nahegelegt wird eine tatsächliche enzymatische Störung der Ganglienzellen auch besonders dann, wenn bei demselben Kind entweder in verschiedenen Schnittebenen oder sogar im selben Präparat normal und schlecht gefärbt Ganglienzellen nebeneinander auftauchen oder gleichzeitig mit der verminderten Anfärbbarkeit eine Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion vorliegt.

Auch bei der Acetylcholinesterase-Reaktion gibt es systematische Fehler, die ausgeschlossen werden müssen, ehe voreilige Rückschlüsse gezogen werden. Bei Kindern mit einer histologisch gesicherten Aganglio-

nose ohne Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion (Gruppe 5), muß selbstverständlich geprüft werden, ob es sich um eine falsch-negative Reaktion des Enzyms handelt. Diese tritt vor allem auf bei Neugeborenen und jungen Säuglingen, ferner wenn die Probe nach der Entnahme nicht gekühlt oder zu weit proximal des Rektosigmoids entnommen worden ist, oder wenn im Präparat eine sehr starke lymphocytäre Infiltration vorliegt (60, 62, 63). Bei Kindern mit normalen Ganglienzellen bei gleichzeitiger Steigerung der Acetylcholinesterase-Reaktion (Gruppe 2) muß geprüft werden, ob es sich um eine falsch-positive Reaktion des Enzyms handeln könnte. Das kommt vor allem vor, wenn eine zu oberflächliche Biopsie entnommen wurde, so daß nur die oberflächlichen unspezifischen Esterasen erfaßt wurden (62), und wenn die Probe bei der Entnahme durch die Biopsiezange oder einen zu langen oder zu starken Unterdruck mit dem Saugbiopsiegerät verletzt worden ist (63).

6.2.5. Kontinuität des Untersuchers

Aus den vorliegenden Erläuterungen geht hervor, daß eine sichere Diagnose nur durch einen erfahrenen Neuropathologen gestellt werden kann, der sich regelmäßig über einen längeren Zeitraum mit der histologischen und enzymhistochemischen Beurteilung kindlicher Dickdarmbiopsien beschäftigt. Sowohl in der NADH-Färbung, als auch bei der Acetylcholinesterase-Reaktion können wirklich krankhafte Befunde von artefiziellen Normabweichungen nur durch einen geübten Untersucher auseinandergehalten werden (79, 92, 107).

In der NADH-Färbung muß der Untersucher vor allem das Färbeverhalten und die Größenunterschiede der Ganglienzellen beurteilen können, er muß einen Blick

haben für die normale Ganglienzellmenge und muß ihre Zahl im HE-Präparat mit der Zahl im NADH-Präparat vergleichen, um einen möglichen enzymatischen Defekt der Zellen aufzudecken.

In der Acetylcholinesterase-Färbung muß er unspezifische Enzymreaktionen in den Hüllzellen der Nervenplexus, rund um die Gefäße und in den Lymphfollikeln unterscheiden können von echten Acetylcholin-haltigen Nervenfasern, deren Ganglienzellen außerhalb der Darmwand liegen (100).

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden 4139 histologische und enzymhistochemische Präparate aus den Enddarmbiopsien von 388 Kindern mit einer chronischen Obstipation mikroskopisch nachuntersucht und neu befundet. Dabei wurde speziell versucht, aus dem Vergleich der Ganglienzellmorphologie und dem Ergebnis zweier enzymhistochemischer Spezialfärbemethoden (Acetylcholinesterase-Reaktion und NADH) konkrete diagnostische Schlußfolgerungen zu ziehen, die sich wie folgt zusammenfassen lassen:

Ganglienzellzahl	Ganglienzellgröße	Anfärbbarkeit (NADH)	AchE-Reaktion	Nervenfasern	DIAGNOSE
OB	OB	OB	OB	OB	z.B. habituelle Obstipation
OB	OB	OB	↑	OB	AchE-Reaktion falsch-positiv
OB	OB	OB	↑	↑	Störung der Übertragung von nerv. Impulsen (Transmitter?)
OB	↓	OB	OB	OB	Reifungsstörung
↓	(↓)	OB	OB	OB	Hypoganglionose
↓	↓	(↓)	OB	(↑)	sekundärer Ganglienzellschaden
(OB)	↓	↓	↑	↑	1. Dysganglionose 2. Übergang zur Aganglionose
↑ ektop	↑	OB	↑	↑	Neuronale Colondysplasie
/	/	/	OB	OB	intra- und extramurale Ganglienzellschädigung
/	/	/	OB	↑	AchE-Reaktion falsch-negativ
/	/	/	↑	↑	Morbus Hirschsprung

Außerdem wurden die Präparate auf verschiedene andere Parameter wie Gefäß- und Bindegewebsreichtum, lymphocytäre Infiltration und Dicke der Lamina muscularis mucosae hin untersucht und deren Bedeutung analysiert.

Schließlich wurde die methodische Problematik bei der Biopsie-Diagnostik der chronischen Obstipation im Kindesalter erläutert und herausgearbeitet, warum die morphologische Diagnostik stets durch andere Untersuchungsmethoden ergänzt werden sollte.

8. L I T E R A T U R

1. ADAMS, C.W.M.
Neurohistochemistry
Elsevier Publishing Company/Amsterdam London NewYork
(1965) 421-436
2. ALDRIDGE, R.T., CAMPBELL, P.E.
Ganglion Cell Distribution in the Normal Rektum and
Anal Canal
J.Ped.Surg. 3 (1968) 475-491
3. ANGERPOINTER, Th.
Zur Differentialdiagnose der Colonobstruktion in Neu-
geborenen- und Säuglingsalter
der Kinderarzt 8.Jg. (1977) Nr. 11 1513-1521
4. BALL, F.
Zur Diagnostik der Hirschsprung'schen Erkrankung
Fortschr.Med. 86.Jg. (1968) Nr. 14 611-612
5. BAUMGARTEN, H.G., HOLSTEIN, A.F., STELZNER, F.
Nervous Elements in the Human Colon of Hirschsprung's
Disease
Virch.Arch. Abt.A.Path.Anat. 358 (1973) 113-136
6. BECKER, H., HÜLLWARTH, M.
Histochemische Biopsiediagnostik beim Morbus Hirsch-
sprung
Z.Kinderchir. 23 (1978) 40
7. BERLIN-HEIMENDAHL, S.v.
Therapie der Obstipation im Kindesalter
Päd.Praxis 1 (1965) 195-201
8. BIERMANN, G.
Die psychosoziale Entwicklung des Kindes in unserer
Zeit
Beitr.z.Kinderpsychotherapie Bd.8, 2.Auf1. (1975)
48-61
9. BOLANDE, R.P.
Animal Model of Human Disease: Hirschsprung's Disease,
Aganglionic or Hypoganglionic Megacolon
Animal Model: Aganglionic Megacolon in Piebald and
Spotted Mutant Mouse Strains
Am.J.Path. 79 (1975) 189-192

10. BOLEY, S.J.
Editorial: The Pathophysiology of Hirschsprung's
Disease - A Continuing Search
J.Ped.Surg. 10 (1975) 861-863
11. BOOSS, D., SCHULZE, F.
Megacolon congenitum
Münch.Med.Wschr. 116 (1974) Nr. 22 1123-1128
12. BUGHAIGHIS, A.G., EMERY, J.L.
Functional Obstruction of the Intestine due to
Neurological Immaturity
Progr.Paed.Surg. 3 (1971) 37-54
13. CAMPBELL, P.E., NOBLETT, H.R.
Experience with Rectal Suction Biopsy in the Diagnosis
of Hirschsprung's Disease
J.Ped.Surg. 4 (1969) 410-415
14. CATEL, W.
Differentialdiagnose des Symptoms Verstopfung
Differentialdiagnose der Kinderkrankheiten, Hrsg. W. Catel
Thieme (1963) 1017-1039
15. CHOW, W., CHAN, W.C., YUE, P.C.K.
Histochemical Criteria for the Diagnosis of
Hirschsprung's Disease in Rectal Suction Biopsies
by Acetylcholinesterase Activity
J.Pe.Surg. 12 No.6 (1977) 675-680
16. COONEY, D.R., ROSEVEAR, W., GRÖSFELD, J.L.
Maternal and Postnatal Hypermagnesemia and the
Meconium Plug Syndrome
J.Ped.Surg. 11 (1976) 167-172
17. DAWSON, I.
Hamartomas in the Alimentary Tract
Gut 10 (1969) 691-694
18. DOERR, W., SEIFERT, ÜHLINGER
IV. Störungen der Innervation: Die Megakolonformen
Spezielle pathologische Anatomie Bd.2, Teil 2
Hrsg. W. Doerr 393-405
19. DOERR, W., SEIFERT, ÜHLINGER
II. Der Dünndarm, 7. Hämangiomatöse Läsionen
Spezielle pathologische Anatomie Bd.2, Teil 2
Hrsg. W. Doerr 93-95

20. DOERR, W., SEIFERT, ÜHLINGER
V. Kolon, Rektum, Analregion, 4. Hämangiomatöse
Läsionen
Spezielle pathologische Anatomie Bd.2, Teil 2
Hrsg. W. Doerr 392-393
21. EDITORIAL
Morbus Hirschsprung
DÄ 41 (1967) 2131-2132
22. EHRENPREIS, Th.
Pseudo-Hirschsprung's Disease
Dis.Childh. 40 (1965) 177-179
23. ELEMA, J.D., DE VRIES, J.A., VOS, L.J.M.
Intensity and Proximal Extension of Acetylcholin-
esterase Activity in the Mucosa of the Rectosigmoid
in Hirschsprung's Disease
J.Ped.Surg. 8 (1973) 361-368
24. EMERY, J.L.
Colonic Retention Syndrome (Megacolon) Associated
with Immaturity of Intestinal Intramural Plexus
Proc.roy.Soc.Med. 66 (1973) 222-223
25. FADDA, B., DAUM, R., FAHR, K.
Beitrag zur histochemischen Diagnose der schweren
Obstipation
Z.Kinderchir. 18 (1976) 71-82
26. FISHER, J.H., DE LUCA, F.G., SWENSON, O.
Rectal Biopsy in Hirschsprung's Disease
Z.Kinderchir. 2 (1965) 67-74
27. GANNON, B.J., BURNSTOCK, G., NOBLETT, H.R., CAMPBELL, P.E.
Histochemical Diagnosis of Hirschsprung's Disease
The Lancet, Letters to the Editor (1969) 894-895
28. GARRETT, J.R., HOWARD, E.R., NIXON, H.H.
Autonomic Nerves in Rectum and Colon in Hirschsprung's
Disease. A Cholinesterase and Catecholamin Histochemical
Study
Arch.Diss.Childh. 44 (1969) 406-417
29. GROB, M.
Megacolon congenitum
Lehrbuch der Kinderchirurgie, Hrsg. M. Grob
Thieme Verlag Stuttgart. (1957) 398-404

30. GULOTTA, F., STRAATEN, G.
Hirschsprung'sche Krankheit mit gleichzeitiger
Aganglionose und sogenannter neuronaler Kolondysplasie
(Dysganglionosis colica)
Z.Kinderchir. 20 (1977) 42-49
31. GUTEZEIT, G.
Psychogene Störungen in der Entwicklung des Kindes
Klinische Pädiatrie. Ein Lehrbuch der Kinderheilkunde
Hrsg. C. Simon. Stuttg./New York (1980) 403-440
32. HARMS, K.
Die chronische Obstipation im Kindesalter
Mschr.Kinderheilk. 124 (1976) 344-348
33. HECKER, W.Ch., HOLSCHNEIDER, A., FENDEL, H.,
SCHAUER, A., MEISTER, P., BEIGE, H.
Die chronische Obstipation beim Kind infolge
Analsphinkterachalasie
DMW 98 (1973) 2334-2340
34. HERMANEK, P.
Gastroenterologische Histologie. Materialentnahme
und Verarbeitung
Fortschr.Med. 92 (1974) 1086-1089
35. HERZOG, B.
Die Hirschsprung'sche Krankheit beim Neugeborenen
und Säugling
Chir.Praxis 13 (1969) 185-189
36. HIRSIG, J., BRINER, J., RICKHAM, P.P.
Problems in the Diagnosis of Hirschsprung's Disease
Due to False Negative Acetylcholinesterase Reaction
in Suction Biopsy in Neonates
Z.Kinderchir. 26 (1979) 242-247
37. HOFMANN, S., ORESTANO, F.
Histology of the Myenteric Plexus in Relation to
Rectal Biopsy in Congenital Megacolon
J.Ped.Surg. 2 (1967) 544
38. HOLSCHNEIDER, A.M.
Elektromyographische Diagnose des Megacolon congenitum
Hirschsprung
Z.Kinderchir. 28 (1979) 48-55
39. HOLSCHNEIDER, A.M.
Moderne Funktionsdiagnostik anorektaler Erkrankungen
im Kindesalter
Münch.Med.Wschr. 116 (1974) 1129-1138

40. HOLSCHNEIDER, A.M.
Neue Wege in der Beurteilung anorektaler Kontinenz
Sonderdruck aus "Der Kinderarzt" 5 (1974)
41. HOLSCHNEIDER, A.M.
Pathophysiologische und klinische Aspekte der
anorektalen Manometrie
Gastroent.Reihe Sonderbd. (1979) 199-212
42. HOLSCHNEIDER, A.M., FENDEL, H.
Vergleichende röntgenologische und elektromanometrische
Untersuchungen der chronischen Obstipation
Z.Kinderchir. 15 (1974) 76-89
43. HOLSCHNEIDER, A.M., HECKER, W.Ch., FENDEL, H.
Die chronische Obstipation im Kindesalter unter
besonderer Berücksichtigung der Analsphinkterachalasie
Chir.Praxis 19 (1975) 117-126
44. ITO, Y., DONAHOE, P.K., HENDREN, W.H.
Differentiation of Intramural Ganglia in the
Dissociated Rectosigmoid of the Rat: An Organ
Culture Study
J.Ped.Surg. 12 (1977) 969-971
45. KADOWAKI, H., KITANO, F., TAKEUCHI, S., TAMATE, S.
Full-Thickness Rectal Punch Biopsy for the Diagnosis
of Hirschsprung's Disease
J.Ped.Surg. 14 (1979) 165-168
46. KAUFMANN
Geschwülste des Darmes
Spezielle pathologische Anatomie, Hrsg. Kaufmann
1177-1191
47. KAZNER, E., WENDE, S., GRUMME, Th., LANKSCH, W.,
STOCKDORF, O.
Computertomographie intrakranieller Tumoren aus
klinischer Sicht
Springer 1981. Einleitung
48. KELLER, WISKOTT
Verhaltensstörungen und Erkrankungen aus seelischen
Ursachen
Lehrbuch der Kinderheilkunde
4.Aufl. 31.14-31.15 (1977)
49. KELLY, J.H.
Cine Radiography in Anorectal Malformations
J.Ped.Surg. 4 (1969) 538-546

50. KLOS, I., MAIER, W.A., MORGER, R., SCHWEIZER, P.
Die neuronale Kolondysplasie
Z.Kinderchir. 23 (1978) 53-57
51. KONGRESSBERICHT
Morbus Hirschsprung: Enzymhistochemisch
Medical tribune (Okt. 1972) 6-8
52. LASSMANN, G.
Hirschsprung'sche Erkrankung. Neurohistologische
Untersuchungen
Pädiatr.u.Pädol. 2 (1972) 65-70
53. LASSMANN, G.
Lightmicroscopic Examinations of the Local Nervous
System in the Intestine
XVIII. International Congress of Neurovegetative Research
Nov.4-6 (1977) Tokyo, Japan 32-47
54. LASSMANN, G., WURNIG, P.
Klinische und neurohistologische Aspekte der Obstipation
im Säuglings- und frühen Kindesalter
Wien.klin.Wschr. 92 (1980) 12 420-433
55. LASSMANN, G., WURNIG, P.
Lokale Ganglienzellhyperplasie in der Submucosa am
oralen Ende des aganglionären Segments bei
Morbus Hirschsprung
Z.Kinderchir. 12 (1973) 236-243
56. LEUTENEGGER, F.
Untersuchungen des M. sphincter ani internus auf
Ganglienzellen
Schweiz.med.Wschr. 99 (1969) 1431-1432
57. LUBOLDT, W., GREGORCZYK, K., DÜWELL, H.-J.
Abdominale Neurofibromatose beim Kind
Z.f.Kinderheilk. 100 (1967) 35-44
58. LUDVIKOVSKY, J., LUKAS, Z.
Biopsische Diagnostik des Morbus Hirschsprung unter
Verwendung der Membrantechnik zur histochemischen
Sichtbarmachung der Cholinesterasen
Zbl.Chir. 101 (1976) 1607-1610
59. MAHNKE, P.-F.
Das Megacolon congenitum aus pathologisch-anatomischer
Sicht unter Berücksichtigung des diagnostischen Wertes
der Rektumbiopsie
Pathologie Leipzig (1966) 1280-1282

60. MARTINEZ-ALMOYNA, C., MONEREO, J.
Rectal Biopsy in Ultrashort Segments (Hirschsprung's Disease)
Z.Kinderchir. 22 (1977) 152-159
61. MAYER, J.B.
Chronische Obstipation in der Kindheit
Mai 1977
62. MEIER, H., WILLITAL, G.H., KREBS, C.
Technik der rektalen Doppelsaugbiopsie
Z.Kinderchir. 24 (1978) 371-378
63. MEIER-RUGE, W.
Diagnosis of Hirschsprung's Disease - Morphological Diagnosis
Hirschsprung's Disease. Ed. by A.M. Holschneider, Pr. by Th. Ehrenpreis. Hippokrates Verl. Stuttg. - Thieme Stratton New York (1982) 62-71
64. MEIER-RUGE, W.
Fortschritte der morphologischen Diagnostik des Morbus Hirschsprung
Pädiatr.FortbildK.Praxis 36 (1973) 80-97
65. MEIER-RUGE, W.
Fortschritte in der Diagnostik des aganglionären Segments
Pädiatr.u.Pädol. 2 (1972) 55-64
66. MEIER-RUGE, W.
Hirschsprung's Disease: Its Aetiology, Pathogenesis and Differential Diagnosis
Current Topics in Path. 59, Springer (1974) 131-179
67. MEIER-RUGE, W.
The Pathology of Megacolon
Progress in Proctology, Hrsg. E. Hofrichter, Springer (1969) 72-77
68. MEIER-RUGE, W.
Über ein Erkrankungsbild des Colon mit Hirschsprung-Symptomatik
Verh.Dtsch.Ges.Path. 55 (1971) 506-509
69. MEIER-RUGE, W.
Zur Pathologie und bioptischen Diagnostik des Morbus Hirschsprung in Relation zum Megacolon aquisitionum und funktionale
Sonderdruck aus "Verhandlungen der Dt.Gesellsch.f.Path."
51. Tagung. Göttingen 25.-29.4.1967 323-328

70. MEIER-RUGE, W., LUTTERBECK, P.M., HERZOG, B.,
MORGER, R., MOSER, R., SCHÄRLI, A.
Acetylcholinesterase Activity in Suction Biopsies of
the Rectum in the Diagnosis of Hirschsprung's Disease
J.Ped.Surg. 7 (1972) 11-17
71. MEIER-RUGE, W., MORGER, R., REHBEIN, F.
Das hypoganglionäre Megakolon als Begleitkrankheit
bei Morbus Hirschsprung
Z.Kinderchir. 8 (1970) 254-264
72. MEISTER, H.P.
Morphologische Befunde bei chronischer Obstipation
im Kindesalter
Mschr.Kinderheilk. 124 (1976) 354-356
73. MORGER, R.
Zur Bedeutung der rectalen Saugbiopsie beim
aganglionären Segment
Pädiatr.u.Pädol. 2 (1972) 48-54
74. MORGER, R., BERGER, H.
Beitrag zum funktionellen Megacolon
Schweiz.Rundsch.f.Med. 52.Jhrg. Nr.18 (1963) 545-550
75. MUNAKATA, K., OKABE, I., MORITA, K.
Histologic Studies of Rectocolic Aganglionosis and
Allied Diseases
J.Ped.Surg. 13 (1978) 67-75
76. MYERS, G.J., HEDLEY-WHITE, E.T., FAGAN, M.E.
Reevaluation of Role of Rectal Biopsy in Diagnosis
of Pediatric Neurologic Disorders
Neurology 23 (1973) 27-34
77. NIXON, H.H.
Hirschsprung's Disease in Newborn
Hirschsprung's Disease. Ed. by A.M. Holschneider,
Pr. by Th. Ehrenpreis. Hippokrates Verl. Stuttg. -
Thieme Stratton New York (1982) 103-108
78. NIXON, H.H.
Problems in the Diagnosis of Hirschsprung's Disease
Pädiatr.u.Pädol. 2 (1972) 23-31
79. NOBLETT, H.R.
A Rectal Suction Biopsy Tube for Use in the Diagnosis
of Hirschsprung's Disease
J.Ped.Surg. 4 (1969) 406-409

80. OKAMOTO, E., IWASAKI, T., KAKUTANI, T., UEDA, T.
Selective Destruction of the Myenteric Plexus:
Its Relation to Hirschsprung's Disease, Achalasia of
the Esophagus and Hypertrophic Pyloric Stenosis
J.Ped.Surg. 2 (1967) 444-445
81. OPPERMANN, H.C., BENDER, U.G., WILlich, E.
Das Flexura-lienalis-Syndrom im Kindesalter
Z.Kinderchir. 22 (1977) 33-48
82. ORESTANO, F.
Zur Pathohistologie des Auerbachschen Plexus bei dem
sogenannten sekundären Megakolon
Bruns'Beitr.klin.Chir. 216 333-338
83. PHILIPPART, A.I., REED, J.O., GEORGESON, K.E.
Neonatal Small Left Colon Syndrome:
Intramural Not Intraluminal Obstruction
J.Ped.Surg. 10 (1975) 733-740
84. PIEPER, W.M., HENRICH, I., HOFMANN-v.KAP-HERR, S.
Dolichokolon und Dolichosigma im Kindesalter
Z.Kinderchir. 26 (1979) 231-241
85. PURI, P., LAKE, B.D., NIXON, H.H., MISHALANY, H.,
CLAIREAUX, A.E.
Neuronal Colonic Dysplasia: An Unusual Association of
Hirschsprung's Disease
J.Ped.Surg. 12 (1977) 681-685
86. REIFFERSCHIED, P., FLACH, A.
Particular Forms of Hirschsprung's Disease
Hirschsprung's Disease. Ed. by A.M. Holschneider,
Pr. by Th. Ehrenpreis. Hippokrates Verl. Stuttg. -
Thieme Stratton New York (1982) 133-147
87. REIFFERSCHIED, P., OEHMICHEN, M., SCHWEIZER, P.,
FLACH, A.
Erworbene segmentäre Hypoganglionosen
Z.Kinderchir. 23 (1978) 49-56
88. RINGERT, R.H., BOOSS, D.
Die Problematik angeborener Kolonstenosen
Z.Kinderchir. 23 (1978) 46-48
89. SACHER, P., BRINER, J., STAUFFER, U.G.
Zur klinischen Bedeutung der neuronalen intestinalen
Dysplasie
Z.Kinderchir. 35 (1982) 96-97

90. SATO, A., YAMAMOTO, M., IMAMURA, K., KASHIKI, Y.,
KUNIEDA, T., SAKATA, K.
Pathophysiology of Aganglionic Colon and Anorectum:
An Experimental Study on Aganglionosis Produced by
a New Method in the Rat
J.Ped.Surg. 13 (1978) 399-405
91. SCHÄRLI, A.
Pathophysiology of Classical Hirschsprung's Disease
Hirschsprung's Disease. Ed. by A.M. Holschneider,
Pr. by Th. Ehrenpreis. Hippokrates Verl. Stuttg. -
Thieme Stratton New York (1982) 23-42
92. SCHENNACH, W., SAUER, H., MENARDI, G.
Die totale Aganglionose des Dickdarms
Z.Kinderchir. 23 (1978) 33-34
93. SCHWEIZER, P., PFEIFFER, J., DEHMICHEN, M., HUENGES, R.
Pathogenese sekundärer segmentaler neuronaler Verände-
rungen am Darm
Z.Kinderchir. 31 (1980) 197-204
94. SILBER, D.L.
Encopresis
Clin.Pediatrics 8 (1969) 225-231
95. SIMPSON, A.J., LEONIDAS, J.C., KRASNA, I.H.,
BECKER, J.M., SCHNEIDER, K.M.
Roentgen Diagnosis of Midgut Malrotation:
Value of Upper Gastrointestinal Radiographic Study
J.Ped.Surg. 7 (1972) 243-246
96. SMITH, B.
The Myenteric Plexus in Hirschsprung's Disease
Section of Proctology 31 803
97. SPANNHOF, L.
Einführung in die Praxis der Histochemie
2. Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena (1967)
124-126, 142-149
98. STACH, W.
Nervengeflechte und Nervenzellen der Dickdarmwand
Zbl.Chir. 100 (1975) 75-85
99. TERNBERG, J.L., WINTERS, K.
Plexiform Neurofibromatosis of the Colon as a Cause
of Congenital Megacolon
Amer.J.Surg. 109 (1965) 663-665

100. THOMAS, E.
Histochemie der Enzyme im peripheren Nervensystem
Handbuch der Histochemie, Bd. VII/5, Gustav Fischer
Verlag Stuttgart (1977) 58-79
101. TRIGG, P.H., BELIN, R., HABERKORN, S., LONG, W.J.,
NIXON, H.H., PLASCHKES, J., SPITZ, L., WILLITAL, G.H.
Experience with a Cholinesterase Histochemical Technique
for Rectal Suction Biopsies in the Diagnosis of Hirsch-
sprung's Disease
J.Clin.Path. 27 (1974) 207-213
102. VENUGOPAL, S., MANCER, K., SHANDLING, B.
The Validity of Rectal Biopsy in Relation to Morphology
and Distribution of Ganglion Cells
J.Ped.Surg. 16 (1981) 433-437
103. WALZ, A., PRIBILLA, W., VOGEL, M.
Teleangiektasien im Magen-Darm-Kanal bei Morbus Osler
DMW 96.Jg. Nr. 31 (1971) 1275-1278
104. WESTERHOLM, P.
A Case of Diffuse Haemangiomatosis of the Colon and
Rectum
Acta Chir Scand 133 (1967) 173-176
105. WIESER, C., HÜBL, E.
Röntgendiagnostik bei Erkrankungen des Anus und des
Rektums
Gastroent.FortbildK.Praxis 3 (1973) Basel 4-20
106. WILLITAL, G.H.
Rektale Saugbiopsie beim Morbus Hirschsprung
der Kinderarzt 10 (1972) 426-430
107. WILLITAL, G.H.
Technische und methodische Hinweise zur Gewinnung von
Schleimhautbiopsien bei der Diagnostik der Aganglionose
Med.Welt 23/Heft 19 (1972) 724-726
108. WILLITAL, G.H.
Vermeidung von Fehlern in der Diagnostik und Therapie
bei Ileuszuständen und Peritonitis in der Neugeborenen-
und Säuglingsphase
Münch.Med.Wschr. 114/Nr.42 (1972) 1825-1826
109. WILLITAL, G.H., MEIER, H.
Histologische Grundlagen für die Diagnostik der Agangli-
onose durch Doppelsaugbiopsie
Z.Kinderchir. 21/Heft2 (1977) 154-167

110. YUNIS, E.J., DIBBINS, A.W., SHERMAN, F.E.
Rectal Suction Biopsy in the Diagnosis of Hirschsprung's
Disease in Infants
ArchPatholLabMed 100 (1976) 329-333
111. ZENTAY, G.
Referat über die Veröffentlichung "Hirschsprung'sche
Krankheit mit gleichzeitiger Aganglionose und sogenann-
ter neuronaler Kolondysplasie" von F. Gulotta und
G. Straaten (1977) Mödling-Wien

LEBENS LAUF

- 28.3.1958 geboren in Berlin
Eltern: Hans-Georg Berthold
Programmdirektor Hörfunk
beim Sender Freies Berlin
und
Rosemarie Berthold
gest. am 3.9.1980
- 1.4.1964 - 31.3.1970 Bonhoeffer Grundschule
- 1.4.1970 - 15.6.1976 Erich-Hoepner-Gymnasium
(Humanistischer Zweig)
- 15.6.1976 Abitur
Durchschnittsnote: 1,5
- WS 1976/77 Studienbeginn an der FU Berlin
Fach: Humanmedizin
- 1976/77 Krankenpflegepraktikum
a) Frauen- und Kinderklinik des
Berliner Krippenvereins
b) Universitätskinderklinik KAVH
- 25.8.1978 Ärztliche Vorprüfung
Ergebnis: 85,3 %
- 1978 - 1981 Tutorentätigkeit im Fach Physiologie
Schwerpunktgebiete:
a) Säure-Basen-Haushalt
b) Kreislaufphysiologie
c) Membranphysiologie
- 8.6.1979 Heirat
Ehemann: Lino Negri
Arzt
z.Zt. Wiss. Mitarb. im Klinikum
Westend, Abt. f. Reanimation
- 30.8.1979 1. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung
Ergebnis: 82,8 %
- 1979 Beginn der Promotionsarbeit bei
Prof.Dr. J. Waldschmidt
- 1979/80 Famulaturen
a) Praxis Dr.med. B. Hübner
Arzt f. Kinderkrankheiten
b) Martin-Luther-Krankenhaus
Abt. Chirurgie u. Innere Med.

c) Praxis B. Schindler
Ärztin f. Röntgenologie und
Strahlenheilkunde

21.8.1981

2. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung
Ergebnis: 83,1 %

19.10.1981

Beginn des Praktischen Jahres

19.10.1981 - 7.2.1982

Teil Chirurgie

Abt. f. Kinderchirurgie

Klinikum Steglitz

8.2.1982 - 31.5.1982

Teil Pädiatrie (Wahlfach)

Kinderklinik des RVK

1.6.1982 - 19.9.1982

Teil Innere Medizin

Ev. Waldkrankenhaus Spandau

5.10.1982

Schriftl. Teil des 3. Abschnittes
der Ärtzl. Prüfung
Ergebnis: 92,2 %

21.10.1982

Mündl. Teil des 3. Abschnittes der
Ärtzlichen Prüfung

1.11.1982

Approbation

seit 15.3.1983

Wiss. Mitarbeiterin in der Abt. f.
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Leiter: Prof.Dr. E. Kastenbauer
Klinikum Westend

Herrn Prof. Dr. J. Waldschmidt danke ich sehr für die Anregung zu diesem Thema und für seine unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. G. Stoltenburg-Didinger danke ich ebenfalls sehr für die tatkräftige Hilfe beim Erlernen der Begutachtung neurohistologischer Präparate und ihre zahlreichen wertvollen Hinweise.

Herrn Dr. P. Berlien danke ich für die Überlassung seiner Dissertationsschrift, die bei der Einarbeitung in das Thema eine große Hilfe war.

Den Mitarbeitern des Instituts für Neuropathologie im Klinikum Steglitz (Leiter Prof. Dr. J. Cervos-Navarro) danke ich für die Überlassung der histologischen Präparate und ihre Hilfe bei der Bewältigung organisatorischer Probleme.

